

Année 1959

THÈSE

327^{N°}

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

L A M B L I N Daniel, Paul

né le 26 Janvier 1929 à LE TREMBLOIS (Haute Saône)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA (1+) LYSINE ET RESULTATS
DE SON ADMINISTRATION DANS 49 CAS DE TROUBLES DU
METABOLISME AZOTE

Président : M. BROUET, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LAMBLIN

Prénom : Daniel, Paul

Date de soutenance :

N° d'ordre :



1

LAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1+)Lysine, et résultats de son
administration dans 49 cas de
troubles du métabolisme azoté.
Paris Dact. in 4° 7I pages
Thèse Médicale PARIS 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

2

LAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1+)Lysine, et résultats de son
administration dans 49 cas de
troubles du métabolisme azoté.
Paris Dact. in 4° 7I pages
Thèse Médicale PARIS 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

3

LAMBLIN Daniel Paul
Contribution à l'étude de la
(1+)Lysine, et résultats de son
administration dans 49 cas de
troubles du métabolisme azoté.
Paris Dact. in 4° 7I pages
Thèse Médicale PARIS 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

4

LAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1+)Lysine, et résultats de son
administration dans 49 cas de
troubles du métabolisme azoté.
Paris Dact. in 4° 7I pages
Thèse Médicale PARIS 1959
N°
Ed. A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : JAMBLIN

Prénoms : Daniel, Paul

Date de naissance :

N° d'ordre :

JAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1) l'hygiène, et résultats de son
administration dans 40 cas de
troubles du métabolisme acide.
Paris Dec. 1939. 4° VI pages
Thèse Médicale PARIS 1939
N°
Ed. A.G.E.M.F.

JAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1) l'hygiène, et résultats de son
administration dans 40 cas de
troubles du métabolisme acide.
Paris Dec. 1939. 4° VI pages
Thèse Médicale PARIS 1939
N°
Ed. A.G.E.M.F.

JAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1) l'hygiène, et résultats de son
administration dans 40 cas de
troubles du métabolisme acide.
Paris Dec. 1939. 4° VI pages
Thèse Médicale PARIS 1939
N°
Ed. A.G.E.M.F.

JAMBLIN Daniel, Paul
Contribution à l'étude de la
(1) l'hygiène, et résultats de son
administration dans 40 cas de
troubles du métabolisme acide.
Paris Dec. 1939. 4° VI pages
Thèse Médicale PARIS 1939
N°
Ed. A.G.E.M.F.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

L A M B L I N Daniel, Paul

né le 26 Janvier 1929 à LE TREMBLOIS (Haute Saône)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA (I+) LYSINE ET RESULTATS
DE SON ADMINISTRATION DANS 49 CAS DE TROUBLES DU
METABOLISME AZOTE

Président : M. BROUET, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V°

MM. Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (Et.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Laubry (Ch.), Lemaître (F.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (Ch.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales	QUÉNU (J.)
	MÉNÉGAUX (G.)
	MOULONGUET (P.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J.)
Clinique génétique médicale	LAMY (M.)
Clinique gynécologique	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	DE GENNES (L.)
	MOREAU (R.)
	BARIÉTY (M.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	VARANGOT (J.)
	LANTUEJOUL (P.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique de pédiatrie Sociale	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ (P.)
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.)
Pathologie médicale	DECOURT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (E.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

**II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS
ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES — AGRÉGÉS**

	MM.		MM.
Anatomie	EFLMAS (A.), pr. s. ch. CABROL (G.) DEBEYRE (J.) OLIVIER (G.)	Pathologie chirurgicale . . .	BARCAT (J.) CAUCHOIX (J.) DUBOST (G.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) THOMERET (G.) VERNE (J. M.) N... N...
Anatomie pathologique . . .	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie expérimentale . .	LÉPER (J.) MAURICE (P.) HAGUENAU (J.), pr. s. ch. BOUDIN (G.) BOUVIER (J.B.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DEROT (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHÉ (C.P.) MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Anesthésiologie	N... N...	Pathologie médicale	MACREZ (Cl.) MILLIEZ (P.) PÉQUIGNOT (H.) RAMBERT (F.) ROYER (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) WOLFROMM (R.) N... N...
Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch. (dét.) NÉVOT (A.), pr. s. ch. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) BARBIER (P.)	Pédiatrie	JOSEPH (R.) BOZZICCHIACCI (P.) POLONOVSKY (Cl.)
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. (dét.) DESOREZ (P.), pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA (G.)	Pharmacologie	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. N... N...
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)	Physiologie	BARJOT (D.), pr. s. ch. PARRUT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Carcinologie	N... N...	Physique médicale	GOUGEROT (L.) N... N...
Dermato-Syphiligraphie . . .	DUPERRAT (B.)	Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Electro-Radiologie	N... N...	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)	Psychiatrie infantile	N... N...
Hématologie	N... N...	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. N... N...	Stomatologie	CERNÉA (P.)
Hydrologie	CORNET (A.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) PERRAULT (M.)
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.	Urologie	KUSS (R.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)		
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.) GRASSET (J.) LE LORIER (G.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DESIGNES (P.) JUDET (R.) AUBRY (M.) MADURO (R.)		
Ophtalmologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)		
Orthopédie	RUDLER (J.), pr. s. ch. (dét.) ABOULKER (P.)		
Oto-rhino-laryngologie . . .			
Parasitologie			
Pathologie chirurgicale . . .			

**III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.**

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LÉGER (L.) PADOVANI (P.) ROUX (M.)	Clinique neurologique	DE SÈZE (S.)
Clinique médicale	DREYFUS (Gilbert) KOURILSKY (R.)	Clinique obstétricale	MAYER (M.)
Secrétaire général de la Faculté	M. MOREL (J.)	Clinique ophtalmologique . . .	OFFRET (G.)
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL (G.)	Clinique pédiatrique	LAPLANE (R.)
Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAMM (A.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Conservateurs	Mlle DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)		
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlle LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)		

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au cher souvenir de mon Père et de ma grand-mère, qui
auraient tant aimé vivre ce jour.

A ma Mère, qui attend ce jour depuis si longtemps

A mon grand-père,

A mon fils,

A mes soeurs, et à toute ma famille.

A mes amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556003_0008

A Monsieur le Professeur BROUET,
qui nous a fait le grand honneur de bien
vouloir présider cette thèse.

A mon Maître, Monsieur le Docteur Robert CLAISSE, Médecin
des Hôpitaux de Paris, a qui je dois le meilleur de
mon savoir.

A Monsieur le Docteur DANIEL, et Monsieur le Docteur SUQUET,
qui ont su me guider de leurs conseils et de leur

Aux Maitres qui m'ont prodigué leur enseignement,
lors de mon Externat à l'Hôpital Général
de Dijon.

Monsieur le Professeur Pierre Etienne MARTIN

Monsieur le Professeur de GIRARDIER.

Monsieur le Docteur BLANCHE.

Monsieur le Docteur VILLARD.

Nous tenons a remercier tout particulièrement ici

Monsieur le Docteur LAURIAT,

Monsieur le Docteur de BOISLAMBERT,

et les Laboratoire I.S.H. ROUSSEL,

qui nous ont ouvert leur bibliothèque
pour la préparation de ce travail.

I N T R O D U C T I O N

=====

Un important ensemble de travaux, auxquels l'Ecole Française a pris une large part, a montré que la valeur des diverses protéines alimentaires, par rapport aux besoins azotés de l'organisme était liée à leur composition en acides aminés. Il apparut qu'il existait un besoin d'azote différencié, et une absolue nécessité d'ingérer en quantité suffisante certains de ces acides aminés.

L'importance exceptionnelle de ces éléments essentiels étant dès lors reconnue, de nombreux chercheurs orientèrent leurs études, en Europe et en Amérique, vers une compréhension plus exacte de leur rôle dans le métabolisme azoté. Ils s'aperçurent bientôt que, au sein de ce groupe original des acides amines essentiels, certains montraient une originalité plus grande encore; et la lysine au premier chef, paraissait douée de propriétés bien particulières.

De nombreux travaux lui furent consacrés et publiés dans la Littérature Médicale de langue anglaise, italienne et française.

Nous nous sommes proposés de rassembler, dans la mesure du possible, et de confronter certains résultats de ces travaux.

Passant de la lysine à sa forme active, la (l) lysine, puis à sa forme thérapeutique, le monochlorhydrate de (l+) lysine, nous



présenterons ensuite les observations que nous ont inspirées
deux séries d'expériences, menées sur des malades hospitalisés.

I - H I S T O R I Q U E

=====

La ration alimentaire, pour assurer la croissance d'un organisme jeune, ou maintenir -et le cas échéant réparer - les tissus d'un animal adulte, doit renfermer une proportion suffisante de protéines. Si celles-ci font défaut, le régime étant par ailleurs riche en composés ternaires, en sels et en vitamines, la mort survient aussi sûrement que dans le jeune absolu.

L'animal, en effet, élimine de l'azote d'une façon continue. Si le régime ne lui en apporte pas il le trouve en détruisant ses propres protéines tissulaires. La mort survient lorsque la perte atteint 25 à 30% de celles-ci (1)

Le besoin d'azote , donc, est une exigence fondamentale pour tout être vivant, et cette notion, d'abord empirique, a trouvé des applications pratiques dès les premiers âges de l'humanité.. par exemple préparation et utilisation du lait caillé, ou pétrissage et cuisson de la pâte et du pain.

En tant qu'élément chimique, N fut caractérisé à partir de 1772 par Rutherford, Scheele, Priestley et Lavoisier. Dès cette époque , on s'aperçut qu'il était présent, dans la nature, sous deux états bien différents : dans l'atmosphère à l'état libre, et dans les produits naturels à l'état de combinaison. Lavoisier, dès lors, se préoccupe d'étudier ce corps, dans ses deux états,

sous l'angle de son activité physiologique. Dans son "Traité élémentaire de Chimie", présenté en 1789, il écrit :

"Les propriétés chimiques de la partie non respirable de l'air de l'atmosphère n'étant pas encore très bien connues, nous nous sommes contentés de déduire le nom de la base de la propriété qu'a ce gaz de priver de vie les animaux qui le respirent. Nous l'avons donc nommé AZOTE".

Mais à ce moment, Lavoisier ne peut encore rien préciser au sujet du rôle biologique de ce "principe azotique", sous sa forme organique. C'est MAGENDIE qui apportera les premières notions expérimentales à ce sujet, dans une communication faite à l'Académie des Sciences, le 19 août 1816 (2).

.... "J'ai mis un petit chien, âgé de trois ans, gras et bien portant, à l'usage du sucre blanc et pur, pour tout aliment, et de l'eau distillée pour boisson.... Il avait de l'un et de l'autre à discrétion...."

Magendie décrit l'amaigrissement progressif de l'animal, jusqu'à sa mort..

.... "Il expira le trente deuxième jour de l'expérience. J'ouvris son cadavre avec toutes les précautions convenables; j'y reconnus une absence totale de graisse; les muscles étaient réduits de plus des 5/6 de leur volume ordinaire; l'estomac et les intestins étaient aussi très diminués de volume, et fortement contractés"

Et Magendie conclut :

.... "Le travail que je viens d'avoir l'honneur de présenter à

l'Académie pourrait à la rigueur suffire pour rendre, sinon positif, du moins très probable, que N qui se trouve dans l'économie animale est en grande partie extrait des aliments."

La preuve était donc faite que l'animal devait recevoir pour sa nourriture des aliments azotés, et qu'il ne pouvait assimiler l'azote de l'air.

Il revint à BOUSSINGAULT (3) de définir pour la première fois les besoins d'entretien et de croissance, et d'établir une échelle des "Facultés nutritives" des différents aliments, qu'il trouve "proportionnelles à la quantité de N qui entre dans leur composition".

Il s'appuyait sur des expériences fort bien menées, où il effectuait les "Analyses comparées des aliments consommés et des produits rendus par une vache laitière"....., expériences confirmées, peu après, par des études parallèles effectuées sur le cheval (4).

Dès le XVIII^e siècle, d'autres chercheurs parvenaient à isoler des éléments azotés naturels.

En 1736, JACOPO BARTOLOMEO BECCARI décrit le gluten de la farine de blé.

En 1821, GORHAM (5) sait mettre en évidence la zéine du maïs. ROBERT BOYLE, de son côté avait déjà bien auparavant, isolé la gélatine des os.

En 1806, VAUQUELIN et ROBIQUET (6) observent la présence, au retour d'un voyage, de cristaux formés dans une "certaine quantité de suc d'asperge concentré".... Ils appellent asparagine la

substance ainsi isolée. PLISSON (7) en 1827, en retirera l'acide aspartique.

En 1810, WOLLASTON (8) découvre dans un calcul urinaire l'oxyde cystique, qui sera dénommé cystine par BERZELIUS (9) en 1833.

En 1819, PROUST (10) décrit l'acide caséique, extrait des fromages, que BRACONNOT (11), plus tard, retrouvera dans les muscles et la laine, et qu'il baptisera leucine.

Bientôt, des études moins fragmentaires deviennent possibles. En 1839, MULDER (12) groupe sous la dénomination de "protéines" ces éléments qui se révèlent indispensables à la vie, et il en démontre le caractère quaternaire.

Par ailleurs, dans l'"Encyclopédie Chimique" de FREMY, DRAGGENDORFF et SCHLAGDENHAUFFER (13), sont décrites les techniques qui permettent, à partir des produits naturels, d'isoler ces protéines. On précise certains de leurs caractères généraux.... coagulation et destruction par la chaleur; libération de N par chauffage au contact d'oxyde de Cu, en présence de gaz carbonique, comme l'a montré GAY-LUSSAC (14); formation d'ammoniaque par action des alcalis, à la suite de VARRENTAPP et WILL (15).

Dès lors, le rythme des découvertes s'accélère.

BRACONNOT, en 1820 (16), opérant sur de la colle forte, après hydrolyse, obtient des cristaux d'un "sucre de colle", qu'il appelle glycocolle. BERZELIUS, plus tard, proposera le synonyme de "glycine".

En 1846, LIEBIG (18) individualise la tyrosine, que DE LA RUE deux ans plus tard, isolera des cochenilles.

VON GORUP et BESANEZ (20), en 1856, découvrent dans un extrait de pancréas, des "aiguilles blanches, prismatiques", que FISCHER en 1906 (21), dénommera valine.

CRAMER (22), en 1865, sépare la tyrosine et la sérine, à partir de la séricine de la soie.

RITTHAUSEN (23), en 1866, décompose la gélatine en gliadine-gluten-fibrine-mucédine, puis acide glutamique.

SCHULZE et BARBIERI (24), en 1881, isolent la phénylalanine à partir des germes étiolés du lupin. Presqu' en même temps, la synthèse de ce corps est effectuée par POSEN (25).

En 1888, l'arginine est retirée par SCHULZE et STEIGER (26) de ces mêmes germes de lupin.

En 1889, DRECHSEL (27) isole la lysine de la caséine, après hydrolyse chlorhydrique en présence d'étain, précipitation par l'acide phosphotungstique, décomposition du précipité par la chaux, cristallisation et précipitation finale de la lysine à l'état de chloroplatinate.

Nous nous proposons ici d'étudier en particulier la lysine. Toutefois, nous nous permettrons , auparavant, de citer encore les principales découvertes qui permirent d'étendre la liste des acides aminés.

KOSSEL (28), en 1896, précipite par le chlorure mercurique l'histidine de la protamine d'esturgeon. La même année, HEDIN (29) isole ce même principe à l'état de sel d'argent.

En 1901 et 1902, FISCHER (30) sépare la proline et l'hydroxypro-

line d'un hydrolysate de gélatine.

En 1901 également, le tryptophane est précipité par HOPKINS et COLE (31), à partir d'un protéolysat de caséine. CLAUDE BERNARD déjà, avait signalé cette "matière colorante rouge qui se forme dans le tissu pancréatique en décomposition".

En 1904, EHRLICH (32) isole l'isoleucine.

En 1918, DAKIN (33) donne le principe du fractionnement des acides aminés par extraction liquide-liquide dans le couple eau-butanol. Cette technique, peu après, est complétée par BRAZIER (34) qui s'attache au fractionnement des sels de cuivre des acides aminés.

Enfin, en 1922, la méthionine est isolée par MUELLER (35) et, en 1935, ROSE (36), découvre la thréonine, après des expériences très méthodiques sur la valeur nutritionnelle de l'hydrolysate de caseine et de fibrine.

Ainsi, d'année en année, se complète la liste des amino-acides utilisés dans le métabolisme animal.

Mais en même temps, les recherches sur le rôle physiologique de ces corps, elles aussi, s'étendent.

VON LIEBIG (37), en 1846, définit la signification des différents principes alimentaires, distinguant les éléments plastiques, qui assurent le maintien du poids corporel et la croissance de l'animal jeune, et les éléments non plastiques, de respiration, qui entretiennent la température du corps.

Ces études sont approfondies par VOIT (38), en 1865, qui distingue les protéines organiques stables - non disponibles pour les besoins métaboliques - et les protéines circulantes - qui participent à ces besoins. En collaboration avec PETTENKOFFER (39), il prend pour objet d'étude la ration du soldat allemand, qui contient 118 grammes de protéines.

ATWATER (40), puis RUBNER (41), étendent cette méthode, et donnent les premiers chiffres précis indiquant la consommation, en grammes de protéines et en calories, de l'homme au repos, au travail, de la femme et de l'enfant.

Peu après, FOLIN (42) et THOMAS (43) s'attachent à définir la notion de dépense minimum, et celle de besoin minimum d'azote. TERROINE (44) appelle "dépense endogène spécifique" la perte inéluctable d'azote d'un organisme en équilibre de poids dont tous les besoins autres que le besoin azoté sont couverts. Il montre que cette dépense endogène est faible: trois grammes environ par jour pour un organisme de 100 Kgs - soit la millième partie de l'azote corporel total.

Notre propos n'est pas ici d'étudier en détail cette notion de besoin quantitatif d'azote..Signalons seulement les études récentes de KRAUT (45), qui montra qu'un apport quotidien de 7,5 g d'azote soit environ 44 g de protéines - suffisait à équilibrer le bilan, mais en diminuant les performances physiques de l'individu, celles-ci demandant une allocation journalière de 90 g au moins pour demeurer à leur niveau habituel.

Enfin, l'expérience célèbre conduite au Minnesota par KEYS et ses collaborateurs (46), en 1950, permet de préciser avec le maximum d'informations les normes du rationnement protidique, en

confirmant que ces normes devaient être relativement élevées pour être supportées malgré l'équilibration du bilan azoté, sans désordres métaboliques et psychologiques. Les standards du National Research Council recommandent un apport quotidien de 70 g de protéines mixtes (moitié animales, moitié végétales) pour l'homme de référence de 70 Kgs.

Cette valeur elle-même est trouvée trop faible par certains nutritionnistes (ATWATER en Amérique, TREMOLIERES en France) qui préconisent des taux de l'ordre de 100 g. de protides par jour pour l'homme sédentaire.

Evidemment tous ces auteurs ajustent ces résultats en fonction du sexe, du poids, de la croissance, et des étapes physiologiques de la vie de l'individu.

Le besoin quantitatif d'azote étant ainsi précisé, on s'aperçut que, aussi important peut être, le besoin qualitatif d'azote paraissait soumis à des règles strictes.

Depuis longtemps, l'empirisme avait démontré les inégales valeurs nutritives des protéines alimentaires. BOUSSINGAULT, dès 1850, évaluait en "équivalents de viande", l'efficacité du foin et du regain. MAGENDIE en 1842 démontrait que la gélatine ne possédait aucune valeur alimentaire, lorsqu'elle constituait le seul élément protéique de la ration.

Les protéines, d'ailleurs, se révélaient d'une grande complexité de composition aussi bien que de comportement. Cependant, des facteurs communs de leur interdépendance furent soupçonnés par les premiers expérimentateurs. Et dès l'abord il apparaissait que les protéines animales, viande, poisson, lait, oeuf, étaient beau-

coup plus efficaces que les protéines végétales, céréales, tubercules, etc... Les normes expérimentales, furent peu à peu précisées, en particulier par FISCHER (47), ABDERHALDEN (48). On les rapporta à des indices :

- L'indice de consommation, qui montra une meilleure utilisation des protéines animales; cet indice est le poids de ration nécessaire pour produire une élévation d'une unité, du poids de l'organisme consommateur. Il est donc d'autant plus réduit que les protéines du régime sont de meilleure qualité.

Dans ces conditions, RERAT (49), en 1957, montra que pour un taux protidique du régime identique, les indices de consommation chez le rat, étaient de 27,8 si on fournissait du gluten de blé, et de 5,0 si on donnait un mélange de gluten et de DL-LYSINE.

- L'indice de digestibilité, ou "coefficient d'utilisation digestive apparente" de TERROINE (50), précisé par MITCHELL (51), en "coefficient de digestibilité réelle".
- L'indice d'efficacité protéique, défini en 1919 par OSBORNE, MENDEL et FERRY (52), généralisé sous le nom de "valeur biologique" par ALLISON (53) et MITCHELL (51). Exprimant le rendement de la synthèse protéique c'est avec les protéines animales qu'il se rapproche davantage de son taux optimum.
- La notion d'indispensabilité, enfin. La carence des protéines animales, jointe à une absence de variété

du régime, se traduit par les troubles graves de la malnutrition protéique.

WILCOCK et HOPKINS (54), ABDERHALDEN (48), OSBORNE et MENDEL (52), MENDEL et LEA VENWORTH (55), avaient démontré que certaines protéines, la gélatine, la zéine, l'édostine la gliadine, ne pouvaient assurer la croissance ou l'entretien des animaux d'expérience. Ils prouvèrent par contre que l'addition de tryptophane et de cystine à la gélatine, de tryptophane et de lysine à la zéine, de lysine à la gliadine, "complétait" ces protéines, et les rendait utilisables. Sans cet apport indispensable, les animaux mouraient, ou ne grandissaient pas. Ils étaient donc incapables d'effectuer la synthèse de ces amino-acides, et on pouvait dire que ces derniers étaient indispensables à la vie.

Ces faits furent confirmés en 1925 par SHERMAN et WOODS, étudiant la cystine, par ROSE la thréonine, et GRAU et ALMQUIST la méthionine. Il apparut que l'existence de tels acides aminés indispensables traduisait l'impossibilité pour l'organisme de synthétiser -tout au moins avec une intensité suffisante - certains cycles (iminazole de l'histidine), certains radicaux (isopropyle de la valine ou de la leucine), ou l'incapacité à fixer des fonctions amines en certaines positions [CH_2 de la lysine], sur les chaînes des acides aminés.

Les amino-acides, donc, sont les facteurs fondamentaux de la couverture des besoins azotés. Ils sont apportés par les protéines alimentaires dans le cas le plus général. KUHNAU (56) après une étude statistique approfondie, put avancer que les protéines alimentaires étaient "en moyenne" composées d'éléments assemblés dans les proportions suivantes :

- tryptophane I partie,
- thréonine 3,5 parties
- méthionine + cystine 3,5 parties
- isoleucine 4,5 parties
- lysine 5 parties
- valine 5 parties
- leucine 6,5 parties
- phénylalanine + tyrosine 7 parties
- arginine 3 parties
- histidine 4,5 parties

Parmi ces éléments, il en est 8 que l'homme doit recevoir d'une façon rigoureusement indispensable pour sa croissance et son entretien (57). Ce sont les suivants :

- Méthionine,
- Tryptophane,
- Phénylalanine,
- Thréonine,
- Leucine,
- Isoleucine,
- Lysine,
- Valine.

D'autres, en particulier le glycocole et la sérine, ne sont pas absolument indispensables. L'homme peut les synthétiser à des vitesses variables.

Par contre, le rat exige pour sa croissance, en plus, de l'arginine et de l'histidine. Certains microorganismes, tels *Escherichia Coli*, semblent pouvoir synthétiser tous les amino-acides qui leur sont nécessaires, tandis que *Leuconostoc Mesenteroides*

exige, en culture, la fourniture de 18 éléments azotés essentiels (58).

Ces amino-acides essentiels, dans le cas de l'homme, doivent être apportés dans des proportions rigoureusement déterminées et spécifiques, adaptées aux besoins à couvrir. C'est la condition d'équilibre et d'indispensabilité mutuelle. Une carence ou un excès de l'un de ces huit éléments entraîne des troubles métaboliques.

Ils doivent être, enfin, administrés simultanément. ELMAN (59) l'avait montré chez le chien. CANNON (60) confirma ses conclusions, que COX et MUELLER (61) élargirent, ainsi que HARTER (127) et MALASPINA (128).

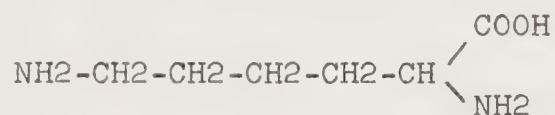
Enfin ces acides aminés ne sont assimilés qu'en synergie avec tout un ensemble d'autres facteurs, énergétiques, protéiques, vitaminiques, ou hormonaux.

II - L A L Y S I N E

=====

Après avoir ainsi rappelé les étapes de notre connaissance des acides aminés, nous allons maintenant nous attacher à l'étude de la lysine, en précisant en particulier les points qui en font, dans le groupe des amino-acides essentiels, un facteur original à bien des égards.

La lysine a pour formule brute $C_6H_{14}N_2O_2$ et cette formule peut s'écrire :



C'est l'acide α - ϵ - diamino-caproïque, ou acide 2,6, diamino-hexanoïque. Sa molécule contient , en proportion centésimale :

- 49,25 % de C.
- 9,65 % de H.
- 19,16 % de N.

La lysine cristallise en lamelles trapézoïdales partiellement déformées. Parmi ses constantes physiques, on peut relever :

- Poids moléculaire : 182
- Point iso-électrique : 9,74
- Point de fusion : 260°
- Solubilité dans un litre d'eau à 25° : 383 g.

Plusieurs méthodes de synthèse et de préparation de la lysine ont été **données**. Rappelons d'abord celle qu'employa DRECHSEL (27) en 1889, utilisant l'acide phosphotungstique. En effet, l'arginine et la lysine, mono-acides diaminés contenant 6 atomes de C, forment avec l'histidine un groupe de corps en C6, doués de propriétés basiques, auxquels on a donné le nom de bases hexoniques. Celles-ci possèdent la propriété de donner des phosphotungstates très peu solubles, ce qui permet de les séparer en bloc des acides mono-aminés, dont les phosphotungstates sont beaucoup plus solubles. La lysine, est alors isolée du mélange des bases hexoniques grâce à la faible solubilité de son picrate.

La synthèse de la lysine peut aussi être effectuée à partir de l'ester malonique et du γ chlorobutyronitrile (62).

En 1909, VON BRAUN (63) la synthétisa à partir de la benzoylpi-péridine. Cette méthode fut reprise en 1934 par ECK et MARVEL (64).

KIRK et OTHMER (65) indiquent de leur côté deux moyens de synthèse de la lysine: à partir de la cyclohexanone - ou à partir de l'acide α -pimélique, par réaction avec l'acide hydrozoïque.

Une méthode d'extraction à partir des hydrolysats acides de protéines a été donnée par RICE (66) en 1939.

Signalons enfin la détection de la lysine dans les mélanges d'amino-acides, par l'emploi de la chromatographie de répartition sur colonne de silice, puis sur papier, qui permet d'abord des investigations surtout qualitatives. Une séparation quantitative plus rigoureuse, a été réalisée ensuite, sur échangeur d'ions, par MOORE et STEIN (67), en 1951, puis par MOORE (68), en 1956.

Remarquons à ce propos que, d'une façon générale, la synthèse des amino-acides fournit des éléments racémiques, mélange en quantités équimoléculaires d'énantiomorphes. L'extraction au contraire, après hydrolyse ménagée, fournit des éléments caractérisés :

- d'une part, par un pouvoir rotatoires, dextrogyre ou levogyre, en solution aqueuse,
- d'autre part, par la configuration stéréochimique du C α , qui s'apparente à celle de l'aldéhyde glycérique, levogyre ou dextrogyre. C'est pour cette raison d'analogie que la Commission de Nomenclature d'Amsterdam a décidé en 1939 de classer les amino-acides en dérivés (l) et (d) suivis du signe de la rotation, + ou - .

Les critères différentiels de titrage des dérivés (l) et (d) sont obtenus par deux méthodes :

- La ~~desamination~~ spécification au moyen de (d) amino - acide oxydase étudiée par LIPMANN, HOTCHKISS et DUBOS (69), ainsi que par SYNGE (70), JONES (71), BONETTI et DENT (72).
- Le titrage microbiologique, certaines souches de microorganisme se développant sur des milieux donnés, dans des conditions proportionnelles à leur teneur en (l) amino-acides. ADRIAN (73), décrit une méthode pratique et rapide, avec une marge d'erreur ne dépassant pas $\pm 5\%$.

A propos de la lysine, comme à propos des autres amino-acides, le problème se pose de savoir si la forme (l) et la forme (d) ont, biologiquement, une valeur égale. En effet les deux formes sont présentes dans les protéines naturelles.

On pensa d'abord que les formes (d) étaient inactives, voire indésirables, sinon toxiques. Or GULLINO et GREENSTEIN (74), administrant isolément les deux formes par voie intrapéritonéale, montrèrent que, en fait, les dérivés (d) sont moins toxiques que les dérivés (l), exception faite par l'arginine. Pour la lysine, en particulier, la dose léthale 50, en grammes par kilogramme de poids, est de 4 pour le dérivé (l), de 4,7 pour le dérivé (d).

GIBSON et WISEMAN (75) ont étudié directement à travers la paroi du petit intestin, sur rat anesthésié, les conditions d'absorption des dérivés (l) et des dérivés (d). Ils trouvèrent que ces derniers sont absorbés beaucoup plus lentement. Pour la lysine, le rapport d'absorption $\frac{l}{d}$ est de 3,8.

BERG (76), en 1953, étudia alors la couverture des besoins de croissance du rat pour les isomères (d). Ses expériences montrèrent que la stéréonaturalisation tissulaire de la (d) lysine ne pouvait, semble-t-il, se réaliser.

En effet, elle est partiellement excrétée en nature dans l'urine, comme de montrèrent NEUBERGER et SANGER (77), et partiellement catabolisée en ammoniacque et urée, comme le prouva l'emploi de lysine marquée en NI5, par RATNER (78).

La (d) Lysine donc, ne peut pas supplémenter un régime déficient. Ceci fut confirmé chez la souris, par TOTTER et BERG (79) et chez le dindon par KRATZER (80).

Ces conclusions furent étendues à la couverture des besoins d'entretien, avec les expériences de NASSET (81) et d'ALBANESE (82). Il ressortit néanmoins que, dans certaines conditions encore mal élucidées, une certaine proportion de (d) lysine puisse



être utilisée par l'organisme. Cette proportion, toutefois, semble négligeable.

Il en est ainsi, remarquons-le, chez tous les amino-acides étudiés - sauf la méthionine et la phénylalanine, dont les formes (d) et (l) ont une valeur biologique égale (83).

Nous pouvons donc avancer que la lysine est métabolisée et assimilée sous la forme (l) lysine. La forme racémique, bien sûr peut être utilisée en expérimentation, mais l'expérience prouve alors que son efficacité est la moitié de celle de la forme (l) seule : $100 \text{ (d) (l)} = 50 \text{ (l)}$. Il est intéressant de remarquer à ce propos que la forme léogyre ne peut être obtenue que par un procédé de fermentation excluant la formation de l'isomère droit inactif.

La(l) lysine a quelques caractères particuliers :

- Elle cristallise en aiguilles à partir des solutions aqueuses, en lamelles hexagonales à partir des solutions alcooliques,
- Elle se décompose à $224,5^{\circ}$,
- Son pouvoir rotatoire est :
 - $(\alpha) D^{20} + 14,6$ pour une concentration $C = 6,5 \text{ g}$ dans 100 ml d'eau,
 - $(\alpha) D^{23} + 25,9$ pour une concentration $C = 2 \text{ g}$ dans CLH 6,0N.
- Elle est : -très soluble dans l'eau,
 - peu soluble dans l'alcool,
 - insoluble dans l'éther.

Pour des raisons pratiques, on utilise en fait le monochlorhydrate de (1) lysine C6-HI4-N2-O2-HCL, dont nous allons maintenant énumérer certaines caractéristiques :

- Poids moléculaire 182,66,
- Fond à $260^{\pm}C$,
- Sa molécule contient 80,03% de (1) lysine-base,
- c'est une poudre blanche, cristalline, sans odeur.
- Soluble dans l'eau, la glycérine. Très peu soluble dans l'alcool à 95° et le propylène-glycol,
- Renferme 15% d'azote,
- Pouvoir rotatoire : $(\alpha)_D^{25} + 24$ pour C= 2g dans 100 ml de CLH 6,0 n.
- Après dessiccation à $60^{\circ}C$ pendant 4 heures, sous vide, la perte de poids atteint 0,6 %.

°
° °

LE METABOLISME de la lysine, en l'absence de réaction colorimétrique simple, reste difficile à étudier, et assez mystérieux.

Comme tous les autres acides aminés, la lysine ingérée sous forme de protéines alimentaires est libérée au cours du transit digestif, absorbée à travers la paroi intestinale, véhiculée par le torrent sanguin. Elle subit l'action de ferments, d'hormones, de facteurs énergétiques divers, dans les réactions infiniment complexes de la synthèse protéique.

Nous pouvons cependant préciser certains points de ce métabolisme.

Tout d'abord les études de biosynthèse, utilisant les éléments radio-actifs et certains mutants (certains *Neurospora*, certains *Escherichia*), bloquant la biosynthèse à des stades intermédiaires - avec comme supports des microorganismes, des ferments, et des homogénats de tissus - ont montré que, dans le groupe des amino-acides, la lysine a des conditions de génération particulières. Elle reste seule à l'écart des échanges d'hydrogène. Plusieurs précurseurs lui sont connus :

- l'acide aspartique: WORK (I68), ABELSON (I69),
- l'acide cétooglutarique,
- l'acide α - amino-adipique WINDSOR (I70),
- l'acide α - ϵ - diaminopimélique WORK (I68).

Les conditions de libération progressive et de compensation partielle au cours de la digestion ont été étudiées par NASSET (I42) chez le chien.

Cet auteur montra que les ferments digestifs étaient eux-mêmes des agrégats d' amino-acides, et pouvaient donc subir aussi une protéolyse, dans un cycle comparable au cycle entéro-hépatique de la bile. Il donna les taux suivants de lysine dans les ferments digestifs (en mM pour 100 g):

- Pepsine : 7,2
- Amylase : 33,6
- Trypsinogène : 63,7
- Chymotrypsinogène : 53,4
- Carboxypeptidase : 48,6

CAMIEN, SALLE et DUNN (I43) s'attachèrent à l'étude de la microflore stomacale et intestinale, qui subit elle aussi le jeu de l'hydrolyse enzymatique et de l'absorption, contribuant ainsi au métabolisme des acides aminés. Dans cet ordre d'idées, les teneurs en lysine suivantes ont été relevées:

- 5,9 % pour *Lactobacillus arabinosus*,
- 7,7% " " *casei*,
- 4,6% " " *pentosus*,
- 6,3% " *Escherichia Coli*.
- 5,8% " *Azotobacter agilis*.

KAMIN et HANDLER (I44) ont montré que certaines inhibitions compétitives se produisaient, dans l'absorption intestinale, du fait de la nature et du taux des acides aminés en présence. Ainsi la lysine et l'arginine sont à ce point de vue antagonistes.

Tout se passe comme s'il existait une compétition par action de masse entre termes offrant une certaine similitude.

DENTON et ELVEHJEM (I45) ont étudié les taux comparés de transport d'amino-acides par les veines porte et radiale chez le chien après des durées variables de digestion et d'absorption de protéines, puis d'amino-acides libres. Les chiffres qu'ils donnent montrent, pour la lysine, un taux très variable dans le temps, maximum semble-t-il une heure après l'ingestion dans la veine porte, mais diminuant pour remonter ensuite. Dans la veine radiale, le taux de lysine continue au contraire à augmenter pendant cinq heures.

Ces travaux confirment que, dans la digestion, l'absorption et le transport des amino-acides, des mécanismes régulateurs interviennent à tous les stades, tendant à neutraliser les variations

de l'apport, et à maintenir un "pool" équilibré d'amino-acides, sans que les quantités dosées dans le sang reflète l'apport alimentaire.

Le sort de la lysine injectée par voie intraveineuse a été étudié par HARPER (I46). Il trouva que la concentration sanguine de lysine croit pendant les quinze premières minutes, puis décroît en devenant même, après la troisième heure, inférieure au titre initial.

Après transport dans le torrent circulatoire, les acides aminés se répartissent entre le sang et les protéines corporelles. Cette distribution a été étudiée par BORSOOK (I47). Dans le cas de la lysine marquée par CI^4 , chez la souris, la fixation dans les protéines musculaires est très rapide, et atteint 58,3% en deux heures.

Soulignons à ce propos un fait très important : pour chaque espèce, la composition en acides aminés des protides corporels est une constante biologique indépendante de l'alimentation. Elle ne varie pas, même lorsque survient la mort par inanition. Des facteurs alimentaires ne dépend que le poids, mais non la composition des tissus labiles. Ceci a été vérifié par LEE et LEWIS (I48), GRAU (I49), TICHEMELOFF (I50), SZORENYI (I51), et nombre d'autres auteurs.

Une fois transportés dans les tissus, les amino-acides sont l'objet de transformations très complexes, sous l'action des vitamines, des hormones, des ferments. Toutefois, il faut noter que, au sein d'une même cellule, l'incorporation se fait à des rythmes différents dans les noyaux, les mitochondries, les microsomes, la vitesse d'échange étant maxima pour ces derniers.

D'après SCHEMIN et RITTENBERG (152), les répartitions sont les suivantes pour la lysine marquée (en micromoles par gramme de protéine):

- noyaux : 1,3
- microsomes : 2,9,
- Mitochondries : 1,6,
- surnageant: 1,6.

Le taux d'incorporation dans les cellules intactes in vitro sont identiques.

Mais rappelons que la lysine est le seul acide aminé qui échappe complètement aux échanges, interconversions et resynthèses, dans le cadre de la cellule, ceci étant la base de son caractère indispensable , stricto sensu.

Enfin, au stade de l'excrétion et de la réabsorption tissulaire, des compétitions se font jour, qui rappellent celles évoquées à propos de l'absorption intestinale.

NASSET et TULLY (153) ont déterminé les taux d'excrétion des acides aminés du gluten, de la caseine, de la viande de boeuf et de l'oeuf , chez l'homme.

En ce qui concerne la lysine, le pourcentage d'excrétion est de:

- 0,98 % pour le gluten,
- 0,44 % pour le boeuf,
- 0,48 % pour la caséine,
- 0,43% pour l'oeuf frais.

Ces taux d'excrétion , sont donc extrêmement faible . tandis qu'ils sont beaucoup plus élevés dans le cas de l'histidine ou du tryptophane. On peut donc affirmer que la lysine ingérée est utilisée presque totalement à des fins anaboliques.

La décarboxylation de la lysine conduit à la cadavérine, précurseur du noyau pipéridique. D'autre part, la lysine, ainsi que la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine, est dégradée dans l'organisme en passant par l'intermédiaire des acides hydroxybutyrique et acétylacétique. Son oxydation totale ne pourra donc s'effectuer que si le métabolisme glucidique est normal, comme le signale POLONOWSKI (1).

Remarquons que le phosphate de pyridoxalv(vitamine B6) entre dans la constitution d'un coenzyme, une codécarboxylase, activant la décarboxylation de la lysine (et aussi de l'arginine, la tyrosine, l'ornithine et l'acide glutamique) par les colibacilles. Aussi utilise-t-on, pour le dosage de la (1) lysine - et de ces autres (1) amino-acides- des décarboxylases bactériennes respectivement spécifiques. Dans le cas de la lysine, il s'agit de *Bactérium cadaveris*.

Quant au métabolisme de la copule hydrocarbonée, après désamination, il est toujours mystérieux. On a longtemps divisé à cet égard les amino-acides naturels en 3 classes :

- Ceux dits glucoformateurs, dont l'ingestion provoque une augmentation du glucose urinaire chez le diabétique,
- Ceux qui, dans les mêmes conditions, entraînent une augmentation de l'excrétion des corps cétoènes dans l'urine, et que l'on appelait cétoènes.

- Et enfin, le tryptophane et la lysine, qui ne participent à aucun de ces deux mécanismes (POLONOWSKI).

Rappelons, pour terminer ces quelques considérations sur le métabolisme de la lysine, comment se répartit la lysine dans les diverses protéines humaines (en % de protéine) :

- Lait : 7,2 (STEELE)
- Cerveau : 6,5 (BLOCK)
- Cheveu : 2,6 (VICKERY)
- Peau : 4,2 (BLOCK)
- Foie : 6,7 (WAKEMAN)
- Hémoglobine : 8,4 (ROCHE)
- ~~α~~-globuline : 6,8 (BRANDT)
- ~~β~~-globuline : 6,8 (BRANDY)
- ~~γ~~-globuline : 9,1 (BRANDT)
- Thyroglobuline : 5,4 (BLOCK)
- Sérum-albumine : 10,5 (LANG)
- Kératine : 2,76 (FIESER et FIESER)
- Ribonucléase : 10,4 (" ")
- Fibrinogène : 9,20 (" ")
- A.C.T.H. : 5,0 (" ")
- Collagène : 4,47 (" ")

Les taux de lysine relevés dans les liquides organiques sont les suivants :

- Dans l'urine : - 43 mg par 24 heures, sous forme peptidique (WOODSON),
- 60 à 140 mg par 24 heures sous forme libre (SCHIFFNER)
- Dans le plasma: 30 mg par litre (HIER)
- Dans le L.C.R. : 2,8 mg par litre (SOLOMON)

De plus, DU VIGNEAUD et coll. (154) ont montré que la vasopressine du lobe postérieur de l'hypophyse renfermait une molécule de lysine, tandis que l'ocytocine avait une constitution très voisine, différant seulement par le fait que, à la place de cette molécule de lysine, elle renfermait dans sa chaîne une molécule de leucine - le reste de la chaîne étant strictement identique. Il est remarquable de constater combien, entre ces deux corps, de constitution si voisine, les propriétés physiologiques diffèrent.

La sécrétine de la muqueuse intestinale renferme, elle trois molécule de lysine, pour deux d'arginine, deux d'histidine, deux d'acide glutamique, une d'asparagine, et une de méthionine.

Le principe antipernicieux du foie se présente, d'après KARNE, comme une protéide comprenant une copule polypeptidique où figure la lysine, en compagnie de l'arginine, la leucine, l'histidine, la valine et l'acide glutamique - et un groupement prosthétique azoté.

La (1) lysine a encore été caractérisée dans la molécule de certains antibiotiques, en particulier la Bacitracine (CRAIG 171).

La lysine, ainsi, peut être considérée comme un constituant universel des protéides, et les groupements aminés libres de ceux-ci appartiennent toujours en partie à des molécules de lysine.

Or l'introduction en biochimie des composés organiques marqués par des atomes d'éléments isotopes a permis de suivre les diverses molécules d'acides aminés au cours de leur métabolisme.

Ces expériences apportent la preuve d'un échange incessant entre les constituants mêmes des molécules protéiques, un "état dynamique

des protéines de l'organisme ", comme le voulait SCHONHEIMER, tandis que POLONOWSKI , de son côté, le dénommait, "transpeptidation".

Et, ici, encore la lysine apparaît différente des autres acides aminés. En effet, sa molécule est la seule qui, dans les expériences de ce type, ne soit pratiquement pas remplacée par celle de l'isomère marqué, et son radical ϵ -NH₂ lui-même ne renferme jamais le NI5 après administration d'acide aminé contenant l'azote lourd.

C'est là une preuve du rôle particulier que joue ce radical dans la constitution des protéines. Citons à cet égard les travaux de KUNG-YING-TANG-KAO et BOUCEK (155), qui étudièrent, in vitro, et in vivo, l'incorporation et la conversion de la lysine marquée dans le tissu conjonctif du rat.

°
° °

Ayant ainsi rappelé, d'une part l'importance de la lysine en tant qu'acide aminé essentiel, et d'autre part ses caractéristiques chimiques, physiques et métaboliques, nous voudrions maintenant considérer les besoins de l'organisme en cet acide aminé, tels que les expérimentateurs les ont chiffrés.

Compte tenu des conditions d'équilibre et de simultanéité que nous avons signalées plus haut, les chiffres sont les suivants:

Besoins journaliers de croissance :

- pour l'enfant : 170 mg par Kg selon ALBANESE (84),
- pour l'adolescent: 23 mg par kg, selon ROSE (85).

Besoins d'entretien :

- 0,80 gr par jour pour l'homme de 70 Kg , selon ROSE & coll. (86).

Mais cet auteur fait remarquer que des différences relativement grandes, allant de 0,40 g à 0,80 g par jour, ont été observées en ce qui concerne les besoins minimum en lysine, entre divers sujets d'expériences. A cet égard, la lysine est un des plus variables dans le groupe des acides aminés essentiels. Aussi , si on peut avancer à titre expérimental le chiffre de 0,80 g comme correspondant au besoin minimum de l'homme adulte, on ne peut exclure que des individus autres que ceux étudiés aient des besoins supérieurs. Et ROSE estime prudent de fixer à 1,60 g au moins l'apport journalier de sécurité pour l'adulte.

Par ailleurs il note qu'aucune relation nette n'a été trouvée entre les besoins en lysine, la surface corporelle, et le poids corporel, chez l'adulte toujours.

Il faut mettre en lumière ici le fait extrêmement important qu'un apport de lysine inférieur aux besoins de l'organisme ne peut avoir aucune compensation.

En effet, pour la plupart des acides aminés, dits "indispensables" cette notion d'indispensabilité est, en fait, relative. Des échanges, des synergies, jouent en effet constamment entre eux, leurs précurseurs, et leurs dérivés; les acides cétoniques "analogues", en équilibre de désamination et de transamination avec eux peuvent, en particulier, les remplacer (c'est le cas par exemple, de la phénylalanine et l'acide phénylpyruvique).

Par contre, la lysine n'est pas remplacée par l'acide ~~α~~-cétoglutarique - aminocaproïque, comme l'ont montré MAC GINTY, LEWIS, MARVEL (87).



Elle échappe, comme nous l'avons vu, aux échanges, interconversions, synthèse, elle est rigoureusement indispensable.

Tenant compte de tous ces éléments, ROSE pense pouvoir affirmer que l'apport de sécurité journalier, qu'il fixe à 1,60 g de lysine, ne doit pas être considéré comme un apport optimum, ce dernier étant sans doute plus élevé, de l'ordre de 4 à 6 g chez l'adulte; mais l'expérimentation, alors, ne peut donner de chiffre précis (88).

Nous pouvons examiner maintenant les caractères de l'apport alimentaire de lysine. De nombreux travaux ont été effectués, qui visaient, dans un cadre plus général, à déterminer les teneurs en acides aminés essentiels, des divers protides alimentaires. Ils montrèrent que la lysine était répartie d'une façon très générale dans les protéines végétales et animales.

<u>Protéine</u>	<u>Lysine</u> (% en protéine)	<u>Auteurs</u>
- Zéine	0	PADOA
- Gliadine	1,15	PADOA
- Blé	2,15	KOSSEL & KUTSCHER
- Edestine du chanvre	2,40	FIESER & FIESER
- Riz	3,1	PADOA
- Légumeline du pois	3,03	OSBORNE & HEYL
- Albumine de la pomme de terre	3,15	HUGOUNENG
- Phaséoline	4,58	OSBORNE
- Arachine	4,98	OSBORNE
- Globuline de la noix de coco	5,80	JONES & JOHNS
- Conarachine	6,04	JONES & JOHNS
- Globuline du soja	9,06	OSBORNE & CLAPP

Pour les protéines animales, les chiffres sont les suivants :

- Clupéine	0	KOSSEL & KUTSCHER
- Salmine	0	" " "
- Scombrine	0	" "
- Caséine	8	STEELE
- Prolactine du mouton	5,3	LI & LEWIS
- Lactalbumine	9	BEACH
- Lactoglobuline	10	"
- Syntonine	3,2	HART
- Viande de poule	1,7	DUNN
- Viande de lapin	1,5	"
- Protéine du muscle du boeuf	9,0	"
- Protéine du poisson	8,0	"
- Oeuf total	6,0	CHIBNALL
- Protéine du blanc	4,5	HESS
- Protéine du jaune	6,0	"
- Histone du foie de veau	10,23	FIEBER & FIESER
- Hémoglobine du cheval	8,51	" "
- Lait de femme	7,2	MITCHELL & BLOCK
- Maquereau	8,1	" "
- Thon	8,3	" "
- Sardine	8,4	" "
- Crevette	8,5	" "
- Insuline de bœuf	2,5	FIESER & FIESER
- Thyroglobuline du boeuf	3,42	" "
- Hormone somatotrope du boeuf	7,1	" "

Mais, plus que la teneur de chacune de ces diverses protéines en lysine seule, c'est cette teneur par rapport aux proportions des autres amino-acides qui est importante pour juger de la valeur alimentaire . Il faut choisir alors un étalon de référence,

qui contient les divers acides aminés dans des proportions optima, pour pouvoir juger, si dans telle protéine animale ou végétale, tel ou tel acide aminé est déficient.

MITCHELL et BLOCK (89) choisirent comme étalon de référence.... "les protéines de l'oeuf, mélange d'acides aminés hautement digestibles, parfaitement utilisables dans le métabolisme du rat blanc, ayant à ce point de vue plus de valeur que les protéines du lait". Ils constatèrent alors que la lysine était un "facteur limitant la valeur nutritive d'entretien ou de croissance du rat", dans de nombreuses protéines alimentaires, surtout végétales.

A titre d'exemple, le tableau suivant montre les teneurs relatives de l'oeuf entier et de la farine blanche en divers acides aminés, la teneur en tryptophane étant prise comme unité (cf tableau 2).

Chiffrant les pourcentages de déficience de la lysine par rapport, toujours, aux protéides de l'oeuf entier, ils arrivèrent aux chiffres suivants :

- blé entier	63%
- Mais entier	72%
- Farine blanche	72%
- Gélatine	19%
- Soja	19%
- Arachide	58%

Par contre, le lait de vache contient un excès de lysine de 4% la viande de boeuf de 12%.

BLOCK & MITCHELL appelèrent "classe chimique" (chemical score) la différence: $(100 - \text{pourcentage de déficience})$.

Par exemple, la classe chimique du blé entier, ou le déficit en lysine est de 63%, est de $(100 - 63) = 37$, ce chiffre caractérisant l'activité théorique de la protéine du blé entier en son incidence la plus sensible, celle de son facteur limitant, la lysine. La référence est bien entendu toujours l'oeuf entier, qui figure au sommet de l'échelle avec une classe chimique de 100.

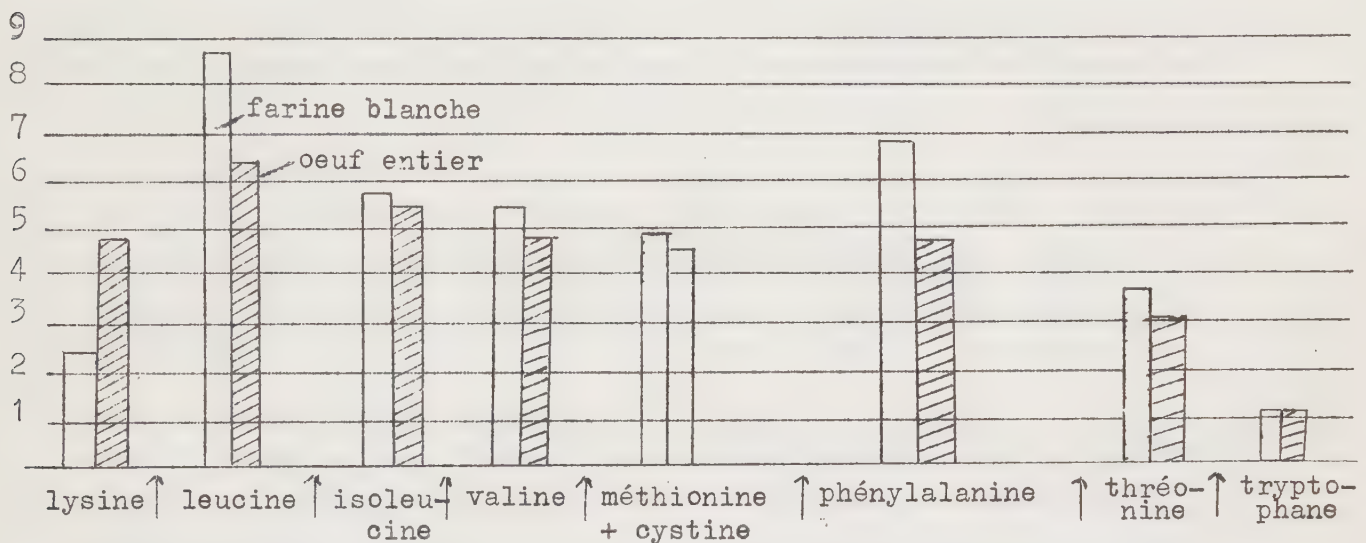


Tableau 1

Il faut se garder toutefois de considérer ces résultats comme absolus.

En effet, l'oeuf ne peut pas être un étalon de portée générale et l'expérience ne ratifie qu'incomplètement les conclusions théoriques de BLOCK et MITCHELL.

Les causes d'écart sont multiples. Tout d'abord, les titrages d'acides-amino ne s'effectuent qu'avec une certaine marge d'approximation.

Ainsi BENDER (90) , comparant les chiffres donnés par différents auteurs concernant la teneur en lysine de l'oeuf entier, relève les variations suivantes :

- 7,2% pour MITCHELL & BLOCK,
- 6,1% pour la RUTGERS UNIVERSITY (91),
- 7,8% selon EDWARDS (92).

D'autre part, c'est pour la croissance et le besoin du rat blanc que les protéines de l'oeuf ont été choisies comme base de référence par BLOCK & MITCHELL. Et une extrapolation au poulet et à l'homme n'est pas forcément justifiée.

D'autres protéines de référence devraient alors être choisies, selon les besoins. La viande de boeuf, la viande de poulet, la caséine de femme, la lactoglobuline de vache, ont été proposées. Toutes contiennent une forte proportion de lysine.

Il faut remarquer de plus, que la digestibilité des protéines alimentaires n'est pas totale. Et les chiffres obtenus après hydrolyse chimique n'indiquent pas la disponibilité réelle des amino-acides libérés par les enzymes digestifs.

Ainsi GUTHNECK (93) indique, pour la lysine, les coefficients de disponibilité suivants :

- 90% dans l'oeuf et le lait,
- 84% dans la viande crue,
- 70% dans la viande cuite,
- 71% dans les céréales et les légumineuses.
- 76% dans la caséine (7% étant éliminés, et 16% considérés comme perdus pour la synthèse protéique, utilisés vraisemblablement comme facteur énergétique.

Enfin -et c'est un facteur dont l'importance n'est pas toujours assez prise en considération - les protéines alimentaires sont souvent altérées par des opérations de dénaturation.

Ainsi, la dessiccation du lait sur rouleaux provoque des inactivations du tryptophane, et surtout de la lysine, à des taux pouvant atteindre 45% selon MAURON (94), GRAHAM & coll. (95), PATTON & Coll. (96) et CARPENTER (97).

MAURON , étudiant ainsi la poudre de lait chauffée, et comparant les résultats de l'hydrolyse enzymatique libérant la lysine "utilisable" , et de l'hydrolyse acide libérant la lysine "totale" caractérise :

- la lysine détruite, non récupérée après hydrolyse acide,
- la lysine indisponible, non récupérée après hydrolyse enzymatique,
- la lysine détériorée, somme des deux précédentes.
- la lysine disponible, différence entre la lysine totale du lait frais, et celle qui est détériorée.

CARPENTER et ELLINGER (97) ont proposé de doser la lysine libre en la combinant par son groupement ϵ - aminé au dinitro-2-4-phénol.

BRUNO et CARPENTER (98), en 1957, ont perfectionné cette méthode, en combinant la lysine avec le méthylchloroformate, dosable au spectrophotomètre, après épuisement étheré.

Il n'en reste pas moins que, d'une manière générale, les protéines végétales sont déficientes en lysine. Or ces protéines végétales forment dans certaines régions du globe, et en particulier dans les régions dites "sous-développées", la majeure partie de la ration alimentaire. Il en résulte un déséquilibre important avec arrêt de l'anabolisme protidique tissulaire, et d'autre part, d'une façon plus générale, un affaiblissement de la résistance, des régressions de la race et une mortalité infantile très anormale (I22) - (I23).

C'est pour poser le problème des déficiences et des carences en lysine, étudié d'abord par ROSE, comme nous l'avons vu, qui mettait en évidence la négativation du bilan azoté. D'autres faits furent ensuite signalés :

- BOTHWELL (99) montra l'augmentation de l'azote urinaire, dès qu'un déficit relatif ou absolu de l'apport de lysine survient.
- SINGALL (100), GILLESPIE (101), FRED (102), signalèrent que toute carence en lysine entraînait l'apparition rapide d'une stéatose hépatique, réciproquement prévenue par une supplémentation suffisante de la diète. Il apparaît d'ailleurs maintenant que c'est plus un apport insuffisant de protéines qu'un excès de lipides, qui peut être retenue comme la cause essentielle des insuffisances fonctionnelles du foie.

• Par ailleurs FRITZ & Coll. (103) avaient montré en 1946 que la carence en lysine est à l'origine de défauts de la pigmentation des plumes chez le poulet. Chez le dindon, le signe de carence (white barring) s'extériorise sous forme de traits blancs qui barrent les plumes.

VOHRA et KRATZER (I04) signalèrent qu'une ration déficiente ne permet qu'un gain de poids de 2,3% par 24 heures, et provoque le blanchissement des plumes. L'addition au régime de 6 millimolécules de monochlorhydrate de (d) (l) lysine par 100 g accroît la valeur de croissance jusqu'au taux quotidien de 6% du poids total et réduit le défaut de pigmentation. La supplémentation par la proline, l'ornithine, l'acide amino-caproïque, est sans effet.

Ces résultats semblaient impliquer une interférence avec la synthèse de la mélanine. Il était intéressant de chercher dans ces conditions si le déficit en lysine avait un effet sur le grisonnement du poil chez des mammifères tels que le rat.

Dans les études initiales, on utilisait des rats albinos, et tout grisonnement du poil était de ce fait inapparent.

SMUTS (I05) par ailleurs, n'avait pas signalé de différence dans les teneurs en cystine du poil du rat carencé en lysine, par rapport au rat normal.

VOHRA et KRATZER utilisèrent alors des rats noirs de la race Long-Evans. L'expérimentation montra que le pelage des rats carencés étaient beaucoup plus clair, et de texture plus fine que celui, noir et épais, du lot ayant reçu un régime supplémentation en lysine (I06)

D'autres auteurs ont étudié les manifestations hématologiques de la déficience en lysine, provoquée expérimentalement chez le rat ou le porc, par l'apport de caséine désaminée comme seule source de protéines -ou bien par un régime contenant peu de lysine avec l'adjonction de hexahomosérine (6, hydroxy, (dl) norleucine)

qui, selon PAGE et Coll (107) et MERTZ (108), peut être considérée comme un antagoniste de la lysine.

Dans tous les cas de carence étudiés, on observa de l'anémie. Chez le rat, SMITH & STOHLMAN (109) la décrivaient comme macrocytaire et mégaloblastique, tandis que pour GILLESPIE, elle était hypochrome.

Rappelons que BENDITT, HUMPHREYS & Coll (116c) avaient observé dans les mêmes conditions, un fléchissement marqué du taux des protides sériques totaux.

Chez le porc, ATHENS & coll (110) trouvèrent qu'un régime carencé en lysine, pendant quatre semaines, provoquait une anémie normocytaire et normochrome, avec hypoalbuminémie et hypocuprémie, sans altération du fer plasmatique ou de la moelle osseuse.

Ces données impliquent donc que la lysine est essentielle à l'érythropoïèse normale.

En 1953 et 1955, MAC CLURE & FOLK (111) (112) avaient mis en évidence le rôle cariogène du lait écrémé en poudre, déficient en lysine, chez le rat blanc. Or l'addition de (1) lysine à ce régime entraînait une réduction des caries (113) (114). Mais le mode d'action de la lysine à cet égard restait inconnu, et on pouvait se demander en particulier si elle agissait localement dans la cavité orale, ou par voie générale, en modifiant une certaine "tendance aux caries dentaires".

MAC CLURE (115) entreprit alors une autre série d'expériences, administrant la lysine - ou dans la nourriture solide - ou dans l'eau de boisson - ou en intubation - ou par voie intrapéritonéale.

Il vérifia que la lysine administrée par les trois premières voies diminuait la cariogénèse - tandis que par voie intrapéritonéale son action se faisait sentir sur la courbe de croissance, mais non sur la tendance aux caries.

On peut donc penser, conclua MAC CLURE, que la lysine agit par voie générale, à l'égard des caries dentaires.

Des recherches parallèles avaient été conduites à l'égard du tissu osseux; HARRIS (118), en 1943, observa une augmentation anormale du taux des lipides dans la moelle osseuse, chez le rat carencé en lysine. Ceci fut confirmé par WASSERMAN (119), et tout récemment par ROHDENBURG (120).

Notons encore que chez le rat, un régime apportant de la gliadine comme source unique d'azote arrête complètement l'oestrus, bien qu'il permette l'entretien des tissus de l'organisme. Il suffit d'ajouter de la lysine à la ration pour rétablir les cycles normaux.

Selon RAYNAUD et COURRIER (124), les cycles oestriens arrêtés par le régime à la gliadine sont rétablis indistinctement par l'addition de lysine, ou l'implantation au rat carencé de l'hypophyse d'un rat normal.

LAFON -(125) a montré que la carence en lysine empêchait uniquement la kératinisation vaginale. En injectant des gonadotrophines cet auteur provoque la réapparition des cycles, et, jouant avec la carence en lysine et l'administration de gonadotrophines, il obtient des souris demeurées naines, bien qu'arrivées à la maturité sexuelle.

Citons aussi les travaux de WASSERMAN, COMAR et NOLD (156)

datant de 1956 et 1957, démontrant le rôle de la lysine dans l'absorption intestinale du Calcium 45 et du Strontium 89 chez le rat.

D'autres aspects de la déficience en lysine ont été relevés. Ainsi ALBANESE avait observé , aux environs de 1945, que les sujets recevant un régime déficient en cet amino-acide présentaient divers troubles subjectifs, tels que "nausées, vertiges, hypersensibilité aux sons métalliques", mais aussi une élévation brutale de l'excrétion urinaire des acides organiques non cétoniques.

ROSE & Coll (86) comparèrent leurs propres résultats à ceux d'ALBANESE. Leurs conclusions furent différentes....."Nous n'avons rencontré aucun symptôme subjectif. Les sujets montrèrent certes une perte d'appétit, une hyperirritabilité et une sensation de fatigue telles qu'on en rencontre lorsqu'on exclut de l'alimentation un quelconque des acides aminés essentiels. Nous n'avons par ailleurs observé aucune altération dans l'excrétion des acides organiques, correspondant à l'exclusion, ou aux variations d'apport de la lysine dans l'alimentation".....

Remarquons enfin que certains tissus de l'organisme ont une "priorité" pour l'utilisation des acides aminés déficients, reflet de l'aptitude de l'organisme à contrôler les synthèses protéiques, dans certaines limites tout au moins, selon les besoins locaux. Ceci fut confirmé dans le cas de la lysine par LAVERS et HALLANGER (117) en 1958, qui étudièrent la "régénération du foie chez des rats carencés en lysine, et partiellement hépatéctomisés"

Evidemment, de nombreux chercheurs ont tenté de mettre en évidence le rôle éventuel d'une carence en lysine dans certaines affections à l'étiologie mystérieuse. FLESCH & ESODA (174), par exemple, avaient montré en 1956 que les squames psoriasiques

renfermaient un taux anormalement bas d'azote aminé. Rien a priori n'interdisant de penser qu'une déficience de l'utilisation des acides aminés puisse intervenir dans le développement du psoriasis, GOLDBERG (173), en 1956, administra pendant trois mois la (1) lysine à une série de malades atteints de cette affection. Aucune amélioration ne fut enregistrée par rapport à un groupe témoin - aucune réaction d'intolérance non plus, d'ailleurs. GOLDBERG envisagea alors de soumettre à l'expérimentation les autres acides aminés, travaux encore en cours.

Un déficit total en lysine est difficilement concevable, du moins sous nos climats. Mais une carence relative peut néanmoins apparaître dans de multiples circonstances.

En effet, comme nous l'avons vu, les protéines végétales contiennent peu de lysine et le régime lacto-végétarien du nourrisson et de la première enfance souvent trop strict peut entraîner une insuffisance d'apport à une période où les besoins sont au maximum.

En effet, comme le fait remarquer ALBANESE (121), "les besoins de lysine sont étonnamment hauts chez les enfants, et relativement bien supérieurs à ceux de l'adulte."

Or, les analyses montrent que le rapport lysine-tryptophane de la plupart des aliments de la pratique pédiatrique courant, à l'exception de certains produits à base de viande, est inférieur au chiffre 6,0 considéré comme nécessaire.

WILLIAMSON, en particulier, a montré que dans le lait de vache, clé de l'alimentation infantile, ce rapport est seulement de 4,3".

Chez l'adulte, certaines étapes de la vie physiologique entraînent une augmentation des besoins en lysine , ces besoins qui ne peuvent être couverts, comme nous l'avons vu, que par l'apport exogène. Il en est ainsi lors de la grossesse, de la lactation, de la convalescence.

Etant données les difficultés rencontrées pour donner des chiffres précis, on ne peut ici que cerner une zone d'approximation

(Rappelons à ce propos les travaux de BENDER (126), qui compare les chiffres donnés par six auteurs différents concernant les besoins de croissance du rat en lysine, et qui trouve six chiffres différents, s'échelonnant de 3,1 à 6,3, le tryptophane étant pris comme unité).

°
° °

Nous avons vu ainsi que la lysine est un amino-acide essentiel dont l'organisme est incapable de faire la synthèse - et qui doit en conséquence être apporté entièrement par la ration alimentaire.

Nous avons vu d'autre part que les besoins de lysine s'élèvent dans certaines circonstances de la vie, jusqu'à un niveau assez mal précisé, et qu'alors une carence relative est possible. Il est apparu enfin que, même chez le nourrisson normal, les pratiques alimentaires peuvent provoquer une telle carence relative, et que , chez l'adulte aussi, des habitudes défectueu-

ses aboutissent au même résultat.

Alors se pose le problème de la supplémentation.

Selon la définition donnée par JACQUOT et VIGNERON (129):
"l'opération de la supplémentation consiste dans la correction de déséquilibre par défaut des protéines naturelles, et surtout des protéines végétales, par l'addition de facteurs sélectifs, dans des proportions correspondant aux besoins".

Mais la question est complexe. Rappelons ici la relativité du caractère de déficience des acides aminés, qui n'existe que par rapport à un équilibre donné. Ainsi un excès de lysine ne suit pas à l'efficacité du gluten, ni à celle de la farine de poisson, parcequ'il est neutralisé par un excès de leucine dans le premier cas, et par l'effet tampon de la farine de poisson, bien équilibrée, dans le second cas. Mais il a un effet beaucoup moins favorable lorsqu'il est adjoint au gluten de blé par exemple, qui présente de nombreuses déficiences secondaires et tertiaires (49).

Dès 1910, OSBORNE et MENDEL avaient montré que la caséine pouvait être supplémentée par la cystine. Les mêmes activités furent ensuite attribuées à la méthionine, et maintenant la supplémentation par cet acide aminé des aliments pour les animaux de basse-cour, efficace et rentable, est très largement diffusée (130).

ALBANESE (121) fit porté ses recherches sur la lysine. Il démontra que des enfants en bas âge, nourris avec du lait et des produits complémentaires usuels, recevant un taux énergétique de l'ordre de 100 à 110 calories par Kg de poids, avec une valeur protéique de 15%, présentaient un besoin de lysine d'autant

plus marqué qu'ils étaient plus jeunes, et que le rapport lysine-tryptophane doit être chez eux, comme nous l'avons vu , égal à 6, alors qu'il est de 2 à 3,2 chez les adultes, et que dans le lait de vache ce rapport est de 4,3.

Cette disparité entraîna ALBANESE à penser que la valeur protéique du lait pouvait être augmentée - en tant que nourriture infantile, et surtout chez les enfants anorexiques- par l'apport de petites quantités de lysine. Il communiqua ses résultats expérimentaux sous forme de graphiques, qui démontrent l'effet de la supplémentation en (1) lysine - à des taux de 0,250 g pour les enfants pesant moins de 4,500 Kg , et de 0,500 g par jour au dessus de cette limite - sur les courbes de croissance et la biogénèse de l'hémoglobine.

Dans tous les cas , les périodes de supplémentation étaient précédées et suivies de périodes de contrôle de 3 à 7 semaines sans lysine de supplément.

Voici comment ALBANESE traduit lui-même ses graphiques :.....
.....^m Les résultats frappants de l'apport supplémentaire de (1) lysine pendant la première année de la vie sont illustrés ici graphiquement. En premier lieu (tableau 2), il s'agissait d'un jeune enfant anorexique, âgé de une semaine. Le gain de poids pendant la première et la deuxième période de supplémentation fut à peu près 3,5 fois plus rapide que celui des périodes sans lysine, et reflète l'exactitude du choix d'une quantité de 0,250 grammes, pour un enfant de poids inférieur à dix livres..;

..... Le graphique B (tableau 3) montre l'efficacité de l'augmentation d'apport de lysine, soit 500 milligrammes par jour, chez un enfant mal nutri de cinq mois, dépassant le poids de dix livres. Il y a ici aussi accélération rapide de la crois-

sance. Il est intéressant de noter que cette accélération se maintient même au début de la période de contrôle suivante. Comme dans le premier cas, le gain moyen de poids, par unité de temps fut 3,5 fois plus grand que pendant les deux périodes de contrôle ".

Dans une communication ultérieure (131), après avoir rappelé les valeurs du rapport lysine-tryptophane dans diverses protéines alimentaires :

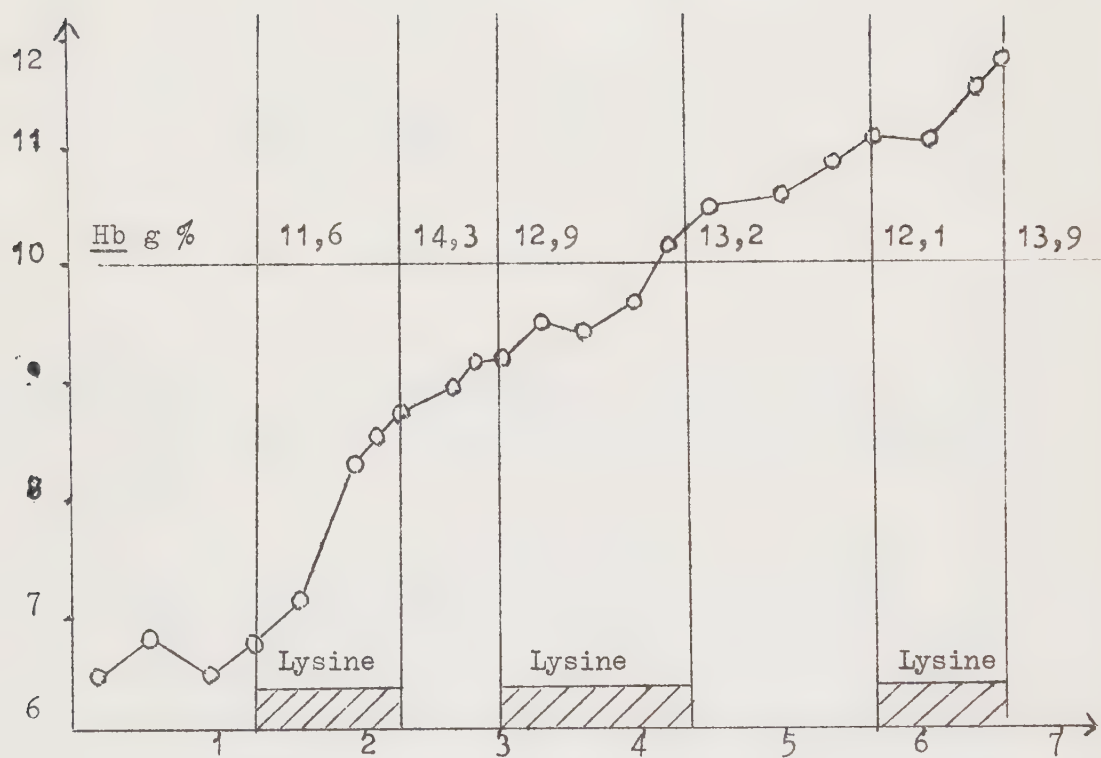
- lait : 4,3
- blé : 2,3
- riz : 2,6
- maïs : 3,4
- avoine : 2,8
- soja : 4,8
- oeuf entier : 4,7
- boeuf, veau, poulet: 6
- foie, rein : 4

il conclut :

..... " l'apport supplémentaire de lysine est une méthode effective pour améliorer la valeur alimentaire de nombreuses protéines d'origine végétale , de valeur limitée à cause de leur déficience relative en acides aminés".

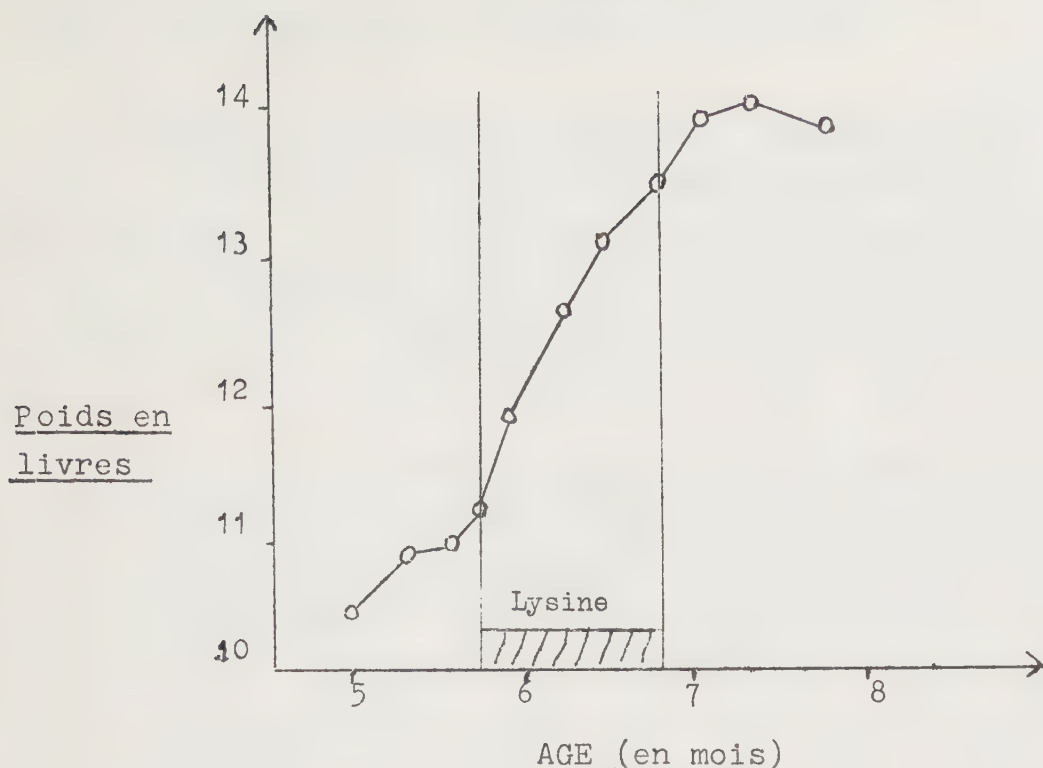
TABLEAU 2

Poids en
livres



AGE (en mois)

TABLEAU 3



Déjà, après OSBORNE et MENDEL, MITCHELL et SMUTS (132), en 1923 avaient montré l'efficacité de la supplémentation des protéines du blé par la lysine.

RERAT (49), reprenant ces études, précisa les résultats: avec le gluten de blé comme seule source d'azote, le gain de 1 g de poids vif chez le rat, est obtenu avec 28 g de gluten non supplé-
menté, et par 5 g. seulement de la même protéine supplé-
mentée par la (dl) lysine. L'amélioration du taux de croissance, et la réduction considérable de l'indice de consommation, vont de pair.

ROSENBERG et ROHDENBURG (134) de leur côté, étudièrent les effets de la supplémentation d'une ration à base de pain par la

lysine, chez le rat. Les courbes de supplémentation montrèrent que les résultats les plus marquants étaient obtenus avec un apport supplémentaire de 0,8 % de (1) lysine.

Par contre, l'adjonction complémentaire de méthionine, de valine, de thréonine, n'apportait aucune amélioration de la courbe de croissance. Et, cependant, ces différents acides aminés d'après les barèmes de BLOCK et MITCHELL (89), étaient largement déficients dans le régime étudié. La lysine, donc, se révélait bien le facteur limitant essentiel de cette ration.

Enfin, JACQUOT, TERROINE, CREVEAUX, CHARCONNET et ADRIAN (134) étudièrent l'aptitude des différents acides aminés à compléter un mélange à parties égales de blé et de maïs, tel qu'il était réalisé dans le "pain jaune" d'après guerre. Ils démontrèrent chez le rat que seule l'adjonction de lysine valorise ce mélange de céréales d'une façon notable, tandis que l'apport de tryptophane ou de cystine n'entraînait pas d'effet sur la croissance.

Signalons encore les travaux de PECORA et HUNDLEY (135) qui montrèrent que seule la double addition de lysine et de thréonine supplémentait efficacement le riz blanc chez le rat, tandis que chez l'homme HUNDLEY et coll (136) arrivaient à des résultats parallèles, quoique moins nets.

En 1957 également, DOLCETTA (136 bis) expérimentait, pour favoriser la croissance des prématurés, un produit à base de lysine et de vitamines du groupe B. Il comparait son action à celle de la gelée royale, préparation à dominante protéique, mais contenant aussi des substances variées, vitaminiques ou non, en partie encore non individualisées. Il constata que l'accroissement pondéral moyen des enfants traités par la lysine était de

24,12 g, celui des enfants recevant de la gelée royale 21,65 seulement. Chez le nourrisson dystrophique, par contre, la gelée royale paraissait plus efficace.

L'intérêt d'une supplémentation en lysine de la diète, au delà des besoins de base, semble ainsi pouvoir être affirmé. La lysine apparaît comme un facteur essentiel dans les phénomènes anaboliques de la croissance, et les surdosages accélèrent la reprise de poids, par amélioration de l'utilisation des protéines du régime.

GUARRIGUES, même, dans un travail récent (137) , put écrire :
..... " Nous avons vu que l'action de la lysine sur la croissance pondérale et staturale était indéniable et semblait même par certains aspects, avoir un caractère d'authentique spécificité".

Mais ici intervient le facteur économique qui, comme toujours en matière de nutrition, présente une incidence majeure. Il a fallu attendre les progrès de la Chimie de synthèse, le perfectionnement des techniques d'extraction, ou la création des vastes marchés que forment les pays sous-développés, pour voir commercialiser les acides aminés libres. En effet, la supplémentation des régimes nécessite, pour être efficace, un apport régulier et suffisant pendant de longues périodes.

Or dans un domaine original a été exploré ces dernières années. Nous voulons parler ici de l'utilisation des algues en tant que sources d'azote et d'acides aminés pour l'économie animale.

De nombreuses espèces d'algues, en effet, sont très riches en azote (175). C'est d'ailleurs un fait connu de longue date. Mais certaines de ces espèces peuvent - et ceci est une acquisition beaucoup plus récente - être cultivées en masse sur des milieux

nutritifs ne renfermant que des substances inorganiques et simples.

En 1952, COMBS (176) avait montré que des suppléments de Chlorella Pyrenoidosa amélioraient nettement la croissance du poulet. Ces résultats furent confirmés par HENRY (177) et BENDER (178), puis SCHIELER (179) montra que la teneur de cette Chlorella en lysine et en thréonine était comparable à celle de l'oeuf de poule. Des données comparables furent fournies par KRAUSS et THOMAS (180) à propos d'une autre algue verte, Scenedesmus Obliquus. Et HUNDLEY (181) pouvait écrire en 1956 :

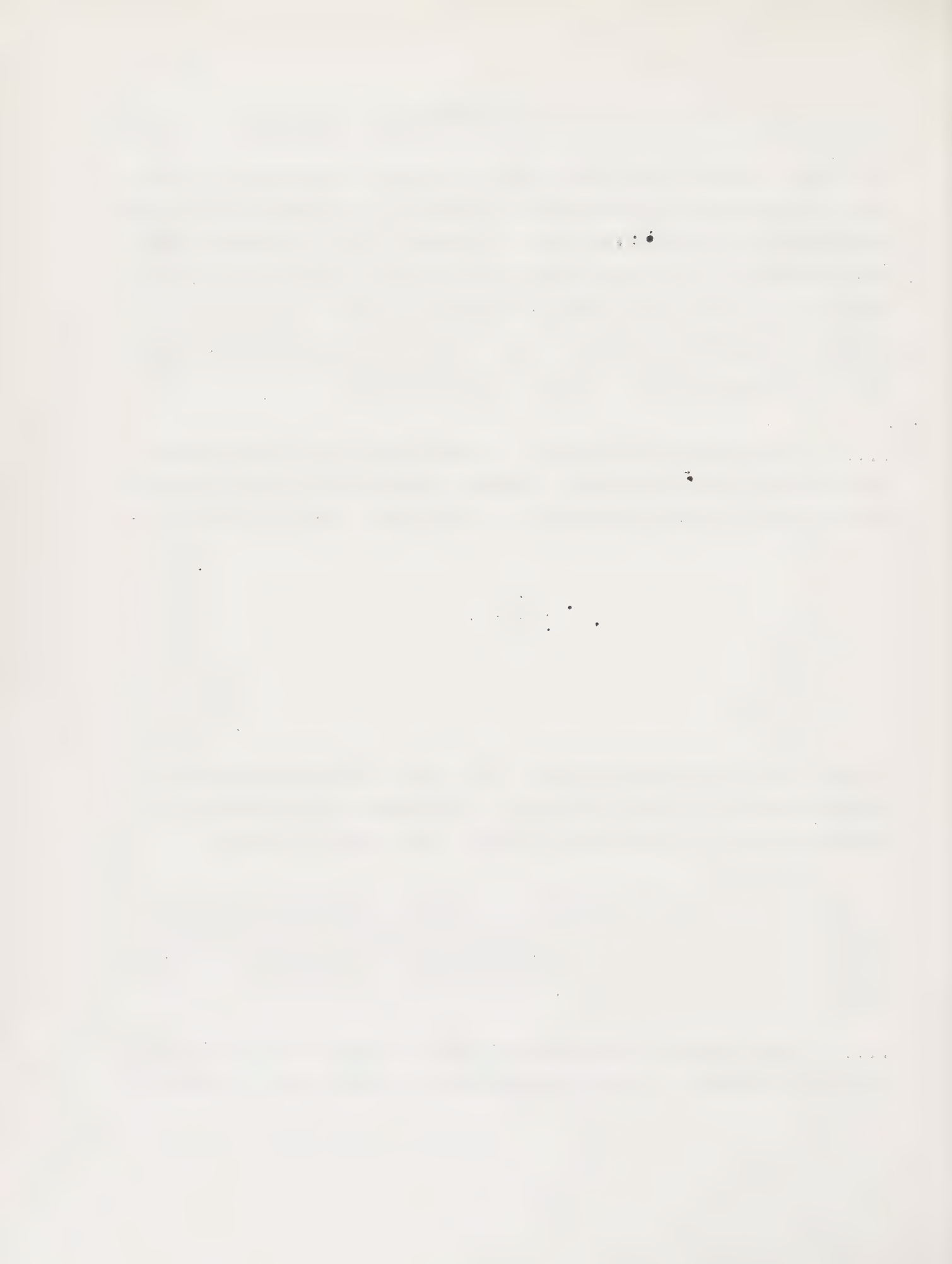
..... " les protides des algues peuvent avoir des applications considérables comme sources d'acides aminés déficients, en particulier pour la supplémentation des régimes à base de céréales".

. . .

Quel est le processus intime de ce mode d'action privilégié de la lysine? Il est difficile de répondre actuellement à cette question. Toutefois certains faits sont à noter.

Ainsi SACKLE et SOPHIAN (138), en 1957, ont montré que l'addition de lysine à un repas composé de pain et d'eau, augmentait de façon très significative la sécrétion gastrique d'acide chlorhydrique et de pepsine. Les auteurs pensent que :

..... " Ces résultats peuvent indiquer qu'une partie de l'effet de la lysine, en tant que supplément alimentaire, résulte de



la stimulation de la sécrétion gastrique; mais ceci ne doit pas faire perdre de vue le rôle que la lysine peut jouer par ailleurs dans les processus anaboliques...."

De même une récente étude (139) montre que la lysine possède le pouvoir d'augmenter nettement l'activité de la pepsine dans l'estomac.

Rappelons encore les travaux de EDLEBACHER et BODANSKY (141), qui signalèrent le rôle inhibiteur de la lysine sur l'arginase hépatique, et les phosphatases rénales et osseuses.

L'intérêt de la supplémentation de la diète par la lysine étant établi dans certains cas, une question se pose. Est-il légitime d'envisager sur une grande échelle la pratique de cet enrichissement artificiel des rations alimentaires, dans le cadre de populations entières?

Ce genre de problèmes s'était posé, bien avant de s'appliquer à la lysine. La fortification alimentaire par des substances nutritives spécifiques prit, aux U.S.A., les caractères d'une politique d'intérêt public quand on décida d'ajouter de la vitamine D au lait - méthode responsable pour une large part de l'éradication du rachitisme dans cette portion du monde.

D'autres mesures suivirent :

- addition d'iode au sel de table, pour la prophylaxie du goitre,
- addition de vitamine A aux matières grasses remplaçant le beurre,
- supplémentation de la farine de blé en thiamine, riboflavine, nicotinamide et fer, pour compenser les pertes dues à la mouture, etc....

Ces interventions, controversées au début , sont maintenant considérées comme propres à relever le standard alimentaire de nombreuses populations sous-développées, à Terre-Neuve, aux Philippines, et même en certains points du territoire des U.S.A. (I57).

Mais, lorsque l'on veut élargir cette méthode aux protides alimentaires, la situation est bien différente , et le problème beaucoup plus complexe, surtout depuis qu'est connue la nocivité de certains déséquilibres en acides aminés.

Nous avons déjà signalé ce point. Il convient de préciser les notions acquises récemment, qui mettent en lumière certains traits particuliers de ces déséquilibres.

Rappelons tout d'abord la théorie générale des déséquilibres par excès, formulée par JACQUOT (I63) dès I952 :

..... " L'addition d'une amino-acide autre que le facteur limitant diminue toujours l'efficacité protéique. Même l'excès du facteur limitant peut être nuisible ".

TERROINE et ADRIAN (I64) l'avaient montré en I95I à propos de la méthionine, chez le rat. La question fut reprise par ELVEHJEM et HARPER (I58), qui présentèrent à ce sujet un très important rapport à l'Américan Medical Association, en I955. Ils y montraient que :

- la supplémentation en méthionine d'un régime pauvre en protéines et contenant 0,1 % seulement de méthionine au départ , entraînait une déficienc en thréonine, avec stéatose hépatique,

- l'addition de protéine de composition déséquilibrée (comme la gélatine ou l'hydrolysat de caséine) à des rations pauvres en tryptophane augmente les besoins en tryptophane, et ralentit la croissance,
- l'addition de lysine à un régime contenant 8% d'ovalbumine et supplémanaté en valine et thréonine entraîne un défaut de croissance seulement combattu par l'apport d'histidine.

Le déséquilibre en acides aminés semble aussi modifier les besoins en vitamines. Dans certains cas, il est apparu que la demande en nicotinamide augmentait si on ajoutait de la leucine au régime. Demême, l'addition de méthionine à un régime déficient en pyridoxine déprime sérieusement la croissance, et augmente la déficience en pyridoxine.

Un autre effet curieux attribué au déséquilibre des acides aminés est le fait que des rats - quoique répondant par une croissance marquée à un régime au riz supplémanaté en lysine et thréonine - n'en présentent pas moins de la stéatose hépatique, comme dans les régimes au riz exclusif.

SURE (I6I) a étudié sous la même incidence la supplémentation de la farine de blé.

Par ailleurs on a montré que l'injection intraveineuse de lysine entraîne une augmentation très forte de la cystinurie, de l'argininurie, et de l'ornithinurie (I59) (I60).

De même, un excès de méthionine provoque une excrétion anormale d'urée, d'ammoniaque et de créatinine, comme l'a montré ALLISON (I62). Le bilan azoté devient alors négatif.

Devant tous ces faits expérimentaux , ELVEHJEM et HARPER condensèrent en trois propositions les résultats de leurs études:

- Quand l'acide aminé, le plus déficient dans un régime pauvre en protéines, est augmenté , une déficience des acides aminés moins carentiels est possible. (On avait abouti aux mêmes conclusions à propos des vitamines du groupe B).
- Quand un excès d'un acide aminé , déficient ou pas, est apporté à une ration marginale en certaines vitamines du groupe B, la sévérité de la déficience vitaminique peut être accrue.
- Dans quelques cas, un excès d'un acide aminé peut réduire l'utilisation d'un autre acide aminé en quantité normale dans l'alimentation , à un point tel qu'une carence survient.

Rappelons qu'ALBANESE chiffrait à 0,180 g par Kg de poids les besoins de l'enfant en lysine, tandis que HOLT (I65) considère de son côté 0,096 g comme un chiffre valable. En présence de telles discordances, ne faut-il pas se garder de trop incriminer une déficience du lait en lysine.? Il apparaît de toute manière évident que, à cause du danger d'un déséquilibre possible en acides aminés, l'addition de lysine ou de méthionine, ou de tout autre amino-acide isolé, ne doit pas être pratiquée à l'aveugle dans les aliments infantiles.

Un dernier point reste à considérer : la toxicité aigue des acides aminés, et de la lysine en particulier. L'étude en fut effectuée par GREENSTEIN et coll. (I66).

D'après ces auteurs, le tryptophane apparait le plus toxique des amino-acides, et l'insoleucine le mieux supporté.

La lysine se trouve, approximativement, au milieu du tableau. Encore faut-il souligner que la dose léthale 99,99 du monochlorhydrate de (l) lysine pour l'homme de 70 kg est de 497 g. et 420 g pour l'isomère (d). Ces doses, évidemment, n'appartiennent plus au domaine de l'alimentation pratique. Et les mêmes doses de chlorure de sodium ne seraient pas mieux supportées.

Il est intéressant de remarquer que, pour les autres acides-aminés, les dérivés (d) apparaissent moins toxiques que leurs isomères (l). La différence est peu marquée pour la lysine. Pour l'arginine, c'est l'inverse qui a été observé.

MOLLE a enfin montré que l'injection intraveineuse de solution aqueuse de (dl) lysine au titre de 20% déterminait chez la souris une léthalité de 99,99%, avec paralysie des membres postérieurs dyspnée accusée, la mort survenant par arrêt respiratoire.

Tous ces résultats montrent que la toxicité aigüe des acides aminés ne possède aucune portée dans la pratique. Bien au contraire, n'oublions pas que les acides aminés agissent très souvent comme agents de détoxication. C'est ainsi que l'intoxication ammoniacale sanguine, chez l'homme, est évitée par combinaison avec des dérivés de l'acide glutamique, comme l'a montré WALSH (167).

Le glycocolle, de même, montre des possibilités polyvalentes de détoxication et d'effet tampon. Ces exemples ne sont que des cas particuliers d'actions vraisemblablement beaucoup plus vastes et encore très mal connues.

III - E X P E R I M E N T A T I O N -

Nous nous proposons de rapporter ici les résultats d'une expérimentation effectuée sur un groupe de 27 malades, dans le service de Monsieur le Docteur CLAISSE, à l'hôpital de Garches, sous la direction de Monsieur le Docteur CLAISSE et de son assistant Monsieur le Docteur DANIEL.

Le produit utilisé ⁺comprenait principalement le monochlorhydrate de (1+) lysine, associé à divers facteurs de croissance et vitamines du groupe B, ainsi qu'à un sel de Fer assimilable (lactate de fer), et à l'acide glutamique, dans les proportions suivantes :

- monochlorhydrate de (1+) lysine : 8 % (correspondant à 6,5 % de lysine base)
- vitamine B1 : 0,020 g
- chlorhydrate de pyridoxine 0,020 g
- pantothénate de calcium 0,100 g
- lactate ferreux à 25 % 0,300 g
- acide ascorbique 2 g
- vitamine B12 0,001 g
- lactose 0,999 g

+ Produit aimablement fourni par les Laboratoires ISH ROUSSEL.

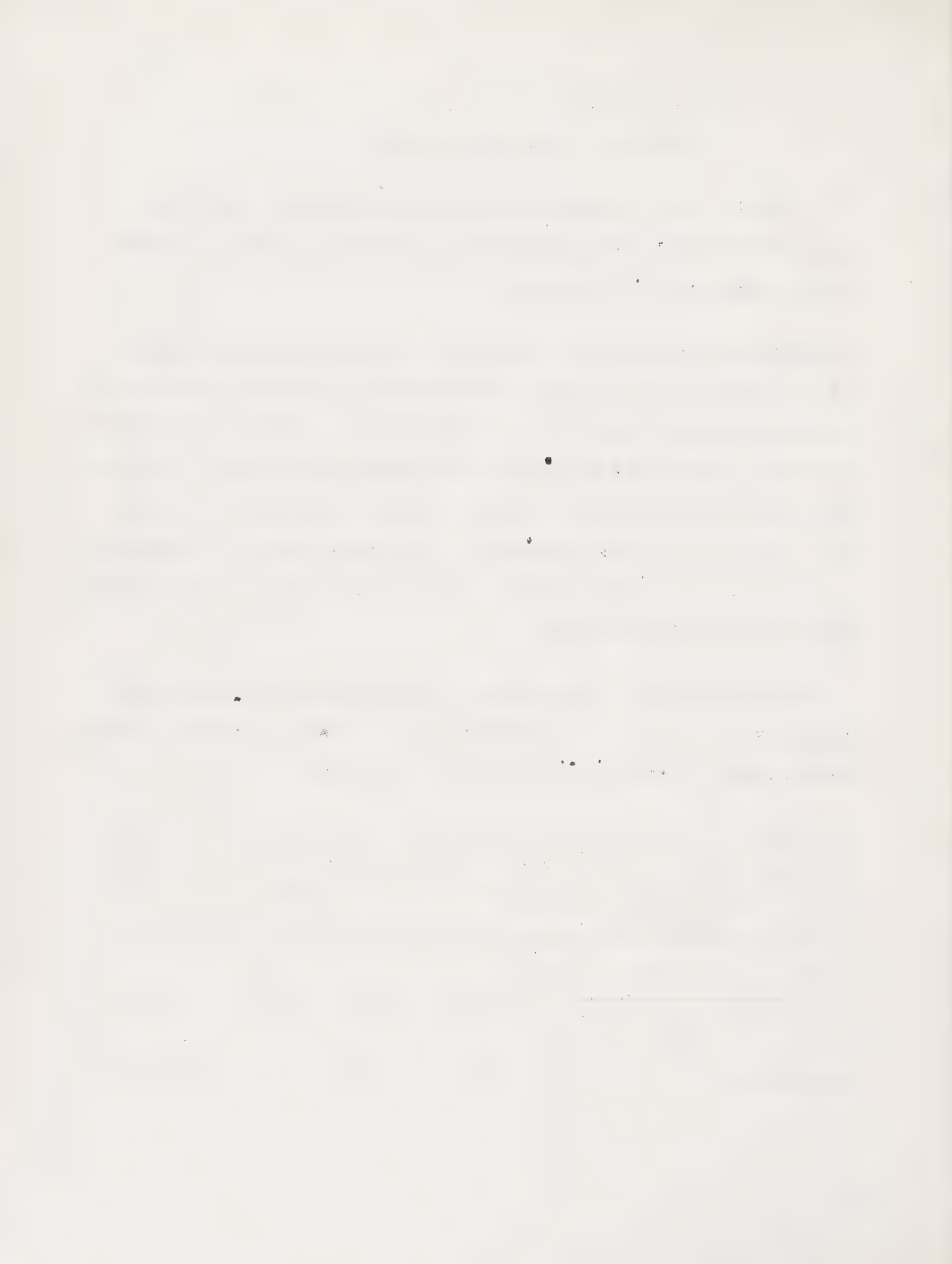
- acide glutamique 0,800 g
(pour 100 g de granulé sec)

Ce produit était présenté sous forme de granulé, dont les sujets absorbaient deux cuillerées à dessert par jour. La durée du traitement fut de dix jours.

Le groupe de 27 malades comprenait des sujets d'âges divers, s'échelonnant de 12 à 71 ans, présentant ou bien des troubles de la croissance chez les plus jeunes, ou bien, chez les adultes et sénescents, des troubles généraux du métabolisme azoté, accompagnant diverses affections d'ordre médical ou chirurgical. Dans tous les cas, la courbe pondérale était stabilisée ou fléchissante, et dans tous les cas également, les sujets se plaignaient d'anorexie et d'asthénie marquées.

Les résultats de ce traitement, effectué selon les modalités indiquées plus haut, s'inscrivent dans le tableau suivant, où les malades sont classés par ordre d'âge croissant :

	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	TOLE- RANCE	POIDS	APPE- TIT	ETAT GAL	PSYCHIS- ME
1	M.B.	12	asthénie Insomnies	Bonne		+	+	+
2	C.R.	14	asthénie	Bonne		+	+	+
3	M.L.	15	croissance insuf.	Bonne		+	+	+



	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	TOLE- RANCE	POIDS	APPE- TIT.	ETAT GAL	PSYCHIS- ME
4	D.F.	15	croiss. insuf.	Mauv.	+0,250 kg	+	+	+
5	B.J.	17	"	Bonne	+	+	+	+
6	A.K.	17	"	Bonne		+	+	+
7	D.A.	18	"	Bonne		+	+	+
8	L.J.	19	"	Bonne	+0,200 kg	+	+	+
9	B.Y.	21	"	Bonne		+	+	+
10	R.D.	22	asthénie + troub.mens	Bonne		+	+	+
11	L.M.	23	dév. insuf	"	+0,300 kg	++	+	+
12	F.M.	35	kyste hyda- tique opéré	"		+	+	+
13	B.J.	40	Syphilis trait.asth- énie	"	+0,200 kg	+	+	+
14	P.L.	40	Anémie hém- olytique - opérée	Mauv		+	+	+
15	S.L.	42	Tuberc. anc. asthénie	Bonne		+	+	+
16	C.C.	44	Convales- cence	"	+0,150 kg	+	+	+
17	B.M.	44	troubles dyseptiques	"		+	+	+
18	L.D.	45	anorexie éthylque	"		+	+	+

	NOM	AGE	DIAGNOSTIC	TOLE- RANCE	POIDS	APPE- TIT	ETAT GAL	PSYCHIS- ME
19	L.S.	45	Troubles menstruels	Bonne	0,400kg	+	±	±
20	F.G.	48	nervosité anxiété	"		±	+	+
21	B.P.	50	asthénie chez tuberc.	"	+0,400kg	++	+	±
22	C.R.	50	troubles digestifs	"	+0,200kg	++	+	±
23	D.L.	55	ostéoporose	"		±	+	+
24	J.J.	57	cancer uté- rin Métronragies	"		++	++	±
25	M.R.	66	Cancer de la prostate	Bonne	+0,100kg	+	+	+
26	H.J.	71	Arthroses générali- sées -	"		+	±	±
27	M.M.	71	fracture du col fémoral	"		+	+	±

Remarquons tout d'abord que, étant donné la composition du produit d'expérimentation, il apparaît immédiatement que seule la valeur auxologique de l'association réalisée peut être prise en considération. Toutefois, il est légitime d'en déduire des éléments d'appréciation suffisante concernant l'activité anabolique propre de la (1) lysine.

En effet, DI MACCO et VACIRCA (172) ont bien montré que les actions anabolisantes et hématopoïétiques de la lysine et de la vitamine B I2 ne se superposent pas entièrement, et que les gains de poids obtenus grâce à la lysine seule ne peuvent pas être améliorés par la vitamine B I2.

On peut alors résumer ainsi les éléments expérimentaux :

- La médication a été très bien supportée dans 25 cas sur 27
- Dans 9 cas contrôlés, une reprise de poids allant de 0,100 kg à 0,400 kg a eu lieu au cours des dix jours du traitement
- L'appétit a été amélioré dans 17 cas. très amélioré dans 5 cas
- L'état psychique (c'est-à-dire la sensation de bien-être ou de mieux-être dont témoigne le malade) a été amélioré dans 8 cas sur 27.

. . .

Nous voulons, en deuxième lieu, rapporter ici les résultats

d'une seconde expérimentation, à laquelle Monsieur le Docteur AUDRY et son assistant, Monsieur le Docteur de BOISLAMBERT, ont bien voulu nous faire assister, et qui a été effectuée dans le service de Monsieur le Docteur AUDRY, ainsi que dans le service de Tuberculeux Chroniques de la Maison Départementale de Nanterre.

Cette expérimentation a été conduite en utilisant la même préparation de (1+) lysine que dans la première série de cas rapportée plus haut. La posologie, toutefois, a été un peu élevée, chaque sujet recevant deux cuillerées à soupe de la préparation par jour. La durée du traitement fut, en moyenne, de dix jours. Dans quelques cas, signalés plus loin, la médication fut administrée pendant une plus longue période.

Le nombre total de sujets traités fut de 22. Mais il paraît intéressant ici de séparer ces 22 sujets en trois groupes plus homogènes, pour mieux différencier l'action du produit.

Nous considérerons donc les résultats obtenus :

- D'une part sur 7 convalescents adultes jeunes.
- D'autre part sur 6 vieillards hospitalisés.
- Enfin sur 9 tuberculeux chroniques âgés.

.

. . .

RESUME DES OBSERVATIONS DU PREMIER GROUPE.-

- I.- ABD. MOHAM (anorexie à la suite d'une hépatite à virus)
Tolérance parfaite. Appétit amélioré dès les premiers jours, le malade réclamant sa médication.- Gain de poids pendant la durée du traitement : 1,800 kg. Protéinogramme nettement amélioré.
- 2.- VIL. RENE (Convalescence de pneumopathie non tuberculeuse, avec anorexie marquée).
Très nette augmentation de l'appétit.
Tolérance excellente
- 3.- VAR. LOUIS 28 ans (Convalescence de pneumopathie aiguë, avec anorexie marquée).
Très nette augmentation de l'appétit.
Très bonne tolérance.
- 4.- BRUG. LEONTINE 48 ans (cirrhose préascitique, avec anorexie très marquée et protéinogramme perturbé).
Le traitement a été poursuivi pendant un mois.
Appétit très vite revenu.
Protéinogramme très amélioré.
Tolérance et acceptation parfaites.
- 5.- DJI. ALI BEN MOHAMED 28 ans (anorexie après épisode aigu)
Appétit très vite revenu.

Tolérance et acceptation parfaites, à tel point que le malade demande l'arrêt de la médication pendant la période du Rhamadan, de crainte de ne pouvoir résister à sa faim.

6.- ROU. ALINE 52 ans (cancer du colon opéré, anorexie marquée)
Appétit très amélioré
Tolérance et acceptation parfaites.

7.- FRI. DOMINIQUE 42 ans (ulcus du bulbe en traitement médical)
Appétit très amélioré
Il faut remarquer que cette malade a pu prendre la médication sans ressentir aucune douleur, malgré son ulcus, ceci illustrant l'excellente tolérance gastrique du produit.

. . .
RESUME DES OBSERVATIONS DU DEUXIEME GROUPE.-

I.- CLO. LOUIS 81 ans (anorexie, sénilité) Protéinogramme perturbé -
Hémogramme à 3850000 GR.
Durée du traitement : 15 jours
Tolérance parfaite
Appétit rapidement revenu
En fin de traitement : hémogramme à 4000000 GR.
protéinogramme très amélioré.

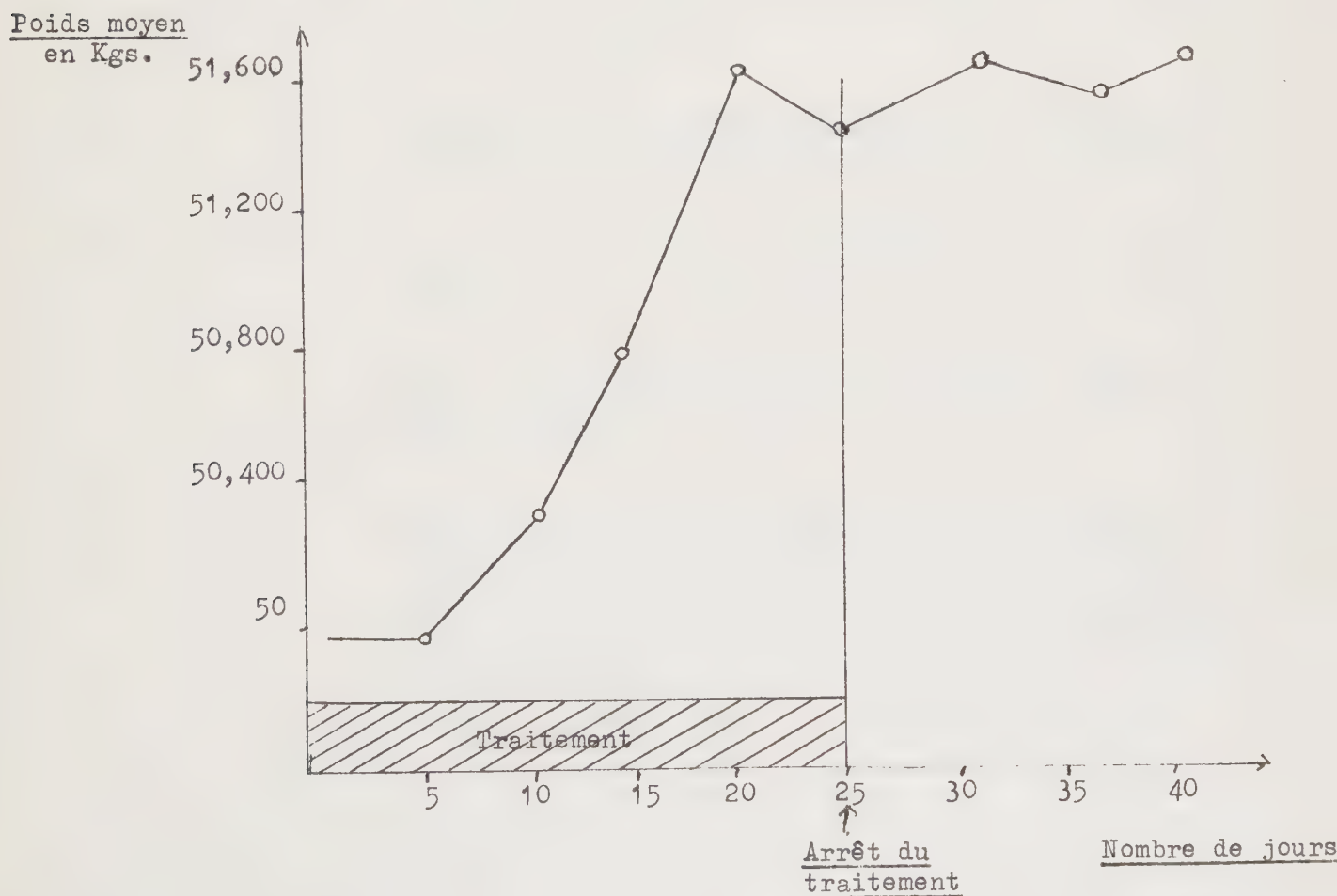
- 2.- LOM. RENEE 78 ans (asthénie, anorexie, maigreur)
Nette reprise de l'appétit
Gain de poids: 0,600 Kg.
Tolérance parfaite.
- 3.- MAR. J.PAUL 84 ans (sénilité, anorexie)
Durée du traitement: douze jours,
Appétit très nettement amélioré,
Transit digestif meilleur aux dires du malade
Tolérance et acceptation excellentes.
- 4.- ROL. MARIE 78 ans (sénilité, anorexie)
Tolérance parfaite,
Action moyenne sur l'appétit,
- 5.- ROC. ARTHUR 81 ans (anorexie marquée depuis trois mois,
protéinogramme perturbé, hémogramme à
4.000.000 gr.
Durée du traitement: 15 jours
Tolérance très bonne
Appétit très amélioré,
Tonus général en progrès,
Protéinogramme légèrement amélioré
Hémogramme : 4.140.000 gr
- 6.- ARA. MAURICE 77 ans (sénilité marquée, anorexie)
Durée du traitement: 15 jours
Tolérance parfaite,
Tonus et appétit très améliorés
Gain de poids: 0,400 Kg.

TROISIEME GROUPE (TUBERCULEUX CHRONIQUES)

Les sujets de ce groupe présentaient des tuberculoses fibreuses plus ou moins résistantes aux antibiotiques. Hospitalisés depuis plus d'un an en moyenne, ces malades présentaient tous une courbe de poids stabilisée depuis plus de deux mois.

Ces malades ont revu la médication pendant 25 jours, et ont été suivis après arrêt du traitement.

La courbe représentant la moyenne des poids de ces malades se présente ainsi:



Cette courbe montre la nette activité de la médication. Le gain de poids moyen s'établit à 1,500 Kg, et il est remarquable qu'il se maintienne après arrêt du traitement.

Enfin, chez les neufs sujets de ce groupe, ont été observées une reprise ou une augmentation nettes de l'appétit, ainsi qu'une acceptation et une tolérance parfaites.

°
° °

En résumé, les 22 observations rapportées ci-dessus dans cette deuxième série d'expériences montrent :

- toujours une tolérance absolue du traitement, sans un seul incident d'intolérance digestive,
- toujours une parfaite acceptation de la médication.
- Dans la majorité des cas, une action très nette sur l'appétit,
- Dans 9 cas de tuberculose chronique chez des malades séniles, une action particulièrement nette sur la courbe de poids, action se manifestant rapidement et se maintenant après l'arrêt du traitement.

- Dans un certain nombre de cas, une amélioration du protéinogramme et de l'hémogramme

C O N C L U S I O N

Nous avons essayé dans cette étude de regrouper les diverses notions éparses dans la littérature médicale et biologique, concernant la LYSINE, qui, découverte en 1889, n'a été que récemment introduite dans la thérapeutique, sous sa forme active de monochlorhydrate de (1+) lysine quoique son indispensabilité eut été reconnue dès le début du siècle.

Au terme de cette étude et en nous appuyant sur 49 observations cliniques, quelques conclusions nous semblent pouvoir être dégagées, devant l'action constante de la (1+) lysine, et le parallélisme des résultats de son administration aux divers âges de la vie et dans des contextes pathologiques variés.

I. - Le monochlorhydrate de (1+) lysine, forme active de la lysine se présente comme une intéressante médication du type complément nutritionnel, dont les indications comprennent :

- . les troubles de la croissance,
- . les asthénies et les anorexies du sujet jeune aussi bien que du sujet adulte ou âgé.
- . les troubles de la balance azotée et de l'anabolisme protidique.

- 2.- La tolérance et l'acceptation sont parfaites dans la très grande majorité des cas,
- 3.- Aucune contre-indication n'a pu être relevée,
- 4.- Les modalités d'administration sont très simples sous la forme étudiée.

Vu, le Président de Thèse,

Professeur M. BROUET

Vu le Doyen de la Faculté,

Professeur L BINET

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris:

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E.-

=====

- . (1). POLONOVSKI et coll. Biochimie Médicale. Masson ed.
- . (2). MAGENDIE F. Ann. Chim. Phys. 1816, 3, 66.
- . (3). BOUSSINGAULT J.B. Ann. Chim. Phys. 1839, 71, 113.
- . (4). BOUSSINGAULT J.B. "L'économie rurale" Paris, 1851.
- . (5). GORHAM J.Q. J. Sciences, Littérature, Art. 1821, 11, 206.
- . (6). VAUQUELIN & ROBIQUET. Ann. Chim. 1806, 57, 88.
- . (7). PLISSON. J. Pharm. 1827, 13, 477.
- . (8). WOLLASTON. Ann. Chim. 1810, 76, 21.
- . (9). BERZELIUS. Traité de Chimie. Paris 1823, tome 2 , 7, 424.
- . (10). PROUST. Ann. Chim. Phys. 1819, 10, 29.
- . (11). BRACONNOT. Ann. Chim. Phys. 1827, 36, 159.
- . (12). MULDER G.J. J. Prakt. Chem. 1839, 16, 129.
- . (13). DRAGGENDORFF & SCHLAGDENHAUFFER in FREMY. Encyclopedie
Chim. Paris. 1885.
- . (14). GAY-LUSSAC J.L. Cours de chimie. Vol 2. Paris 1828.
- . (15). VARRENTRAPP F.& WILL. H. Ann. 1841, 39, 257.
- . (16). BRACONNOT. Ann. Chim. Phys. 1820, 13, 113.
- . (17). BERZELIUS. Jahresbericht Fortschritte. Chem. Mineral.
1848, 27, 654.
- . (18). LIEBIG. Ann. 1846, 57, 127.

- . (19). DE LA RUE. Ann. 1848, 64, I.
- . (20). VON GORUP et BESANEZ. Ann. 1856, 98, I.
- . (21). FISCHER. Ber. 1906, 39, 2320.
- . (22). CRAMER. J. Prakt. Chem. 1865, 96, 76.
- . (23). RITTHAUSEN. J. Prakt. Chem. 1866, 99, 454.
- . (24). SCHULZE et BARBIERI. Ber. 1881, 14, 1785.
- . (25). POSEN. Ann. 1879, 195, 143.
- . (26). SCHULZE et STEIGER. Ber. 1886, 19, 1177.
- . (27). DRECHSEL. J. Prakt. Chem. 1889, 39, 425.
- . (28). KOSSEL Z. Physiol. Chem. 1896, 22, 176.
- . (29). HEDIN. Z. Physiol. Chem. 1896, 22, 191.
- . (30). FISCHER. Z. Physiol. Chem. 1901, 33, 151.
- . (31). HOPKINS & COB. J. Physiol. 1902, 27, 418.
- . (32). EHRLICH. Ber. 1904, 37, 1809. .
- . (33). DAKIN. Bioch. J. 1918, 12, 290.
- . (34). BRAZIER. Bioch. J. 1930, 25, 1188.
- . (35). MUELLER. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1922, 19, 161.
- . (36). ROSE. J. Biol. Chem. 1935, 112, 275 & 283.
- . (37). VON LIEBIG J. Die Thier Chimie, F. Wieweg u. Sohn, 1846.
- . (38). VOIT G. Z. Biol. 1866, 2, 307.
- . (39). PETTENKOFFER M. et VOIT C. Zeitschr. f. Biol.
1866, 2, 459.
- . (40). ATWATER W.O., WOODS C.O. & BENEDICT F. "Report of investigation in the metabolism of N and C".
Govern. Print. Off. 1897, Washington U.S.
Department Agriculture.
- . (41). RUBNER M. "Physiologie der Nahrung und Ernährung", in
Handbuch der Ernährungstherapie, 1897.
Leipzig, G. Thierne ed.

- . (42). FOLIN O. Ann. J. Physiol. 1905, 13, 117.
- . (43). THOMAS K. Arch. Anat. Physiol. Physiol Abt. 1909, 219.
- . (44). TERROINE E.F. "Le métabolisme de l'azote". Vol. I.
Paris 1933, Presses Univertitaires.
- . (45). KRAUT H. LEHMANN G. SZAKALLA. Bioch. Z. 1949, 320, 99.
- . (46). KEYSA. BROZEK J. & HEMSCHER A. "Human starvation"
Minneapolis, 1950, University Minnesota
Press ed.
- . (47). FISCHER E. Untersuchungen uber Aminosäuren, Polypeptide
und Proteine, Berlin, I, 1906, 2, 1923.
- . (48). ABDERHALDEN E. & RONA. P.Z. Physiol. Chem. 1904, 42, 528.
1905, 44, 198.
1912, 78, I.
1913, 83, 444.
- . (49). RERAT A. Arch. Soc. Physiol. 1957, II, 37.
- . (50). TERROINE E. "Le métabolisme de l'azote". Vol. 2.
Paris 1936, Presses Universitaires.
- . (51). MITCHELL H.H. The biological utilisation of proteins, in
SAYHUN "Proteins and Aminoacids in
Nutrition", New-York, 1948, Reinhold
Publ. Corp.
- . (52). OSBORNE T.B., MENDELL L.B. & FERRY E.L. J. Biol. chem.
1919, 37, 223.
- . (53). ALLISON. Physiol. Rev. 1955, 35, 664.
- . (54). WILLCOCK E.G. & HOPKINS F.G. J. Physiol. 1906, 35, 88.
- . (55). MENDEL L.B. & LEAVENWORTH C.S. Amer. J. of Physiol.
1908, 21, 99.
- . (56). KUHNAU J. Angew. Chemie. 1949, 61, 357.
- . (57). ROSE W.C., HAINES W.J., JOHNSON J.E. J. Biol. Chem.
1942, 146, 683.
- . (58). HAE L.R. & SNELL E.C. J. Biol. et Chem. 1945, 159, 291.
- . (59). ELMAN R. Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 1939, 40, 484.
- . (60). CANNON P.R., STOFFEC C.H., FRAZIER L.E., ROWLEY D.A.
Fed. Proc. 1946, 103, 326

- . (61). COX W.M. & MUELLER A.J. J. Clin. Invest. 1944, 23, 875.
- . (62). FISCHER & WEIGERT. Ber. 35, 3772, 1902.
- . (63). VON BRAUN. Ber. 42, 839, 1909.
- . (64). ECK, MARVEL. J. Biol. Chem. 106, 387, 1934.
- . (65). KIRK R.E. & OTHMER D.F. In Encyclopedia of Chemical Techn.
- . (66). RICE. J. Biol. Chem. 131, 1, 1939.
Biochem. Prep. 1, 63, 1949.
- . (67). MOORE & STEIN. J. Biol. Chem. 1951, 192, 663.
1954, 211, 893 et 907.
- . (68). MOORE. Fed. Proc. 1956 15, No 1.
- . (69). LIPMANN, HOTCHKISS & DUBOS. J. Biol. Chem. 1941, 141, 163.
- . (70). SYNGE. Bioch. J. 1949, 44, 542.
- . (71). JONES. Bioch. J. 1948, 42.
- . (72). BONETTI & DENT. Bioch. J. 1954, 57, 77.
- . (73). ADRIAN. Bull. Soc. Chim. Biol. 1955, 37, 107.
- . (74). GULLINO P., WINITZ M., BIRNHBAUM, GREENFIELD & Coll.
Arch. Bioch. Biophys. 1956, 64, 319.
- . (75). GIBSON Q.H., WISEMAN G. Biochem. J. 1951, 48, 426.
- . (76). BERG C.P. Physiol. Rev. 1953, 33, 145.
- . (77). NEUBERGER H. & SANGER F. Biochem. J. 1944, 38, 119.
- . (78). RATNER, WEISSMANN & SCHONHEIMER. J. Biol. Chem.
1943, 147, 549.
- . (79). TOTTER J.R. & BERG C.P. J. Biol. Chem. 1939, 127, 375.
- . (80). KRATZER F.H. J. Nutr. 1950, 41, 153.
- . (81). NASSET E.S. "Some Aspects of aminoacids supplementation"
Rutgers University Press. 1956, p. 3.
- . (82). ALBANESE A. Adv. Prot. Chem. 1947, 3, 227.
- . (83). ROSE W.C. Fed. Proc. 8, 546, 1949.

- . (84). ALBANESE A. "Protein and Aminoacid Requirements of Mammals" - New-York 1950, Academic Press. Publ.
- . (85). ROSE W.C. Fed. Proc. 1950, 8, 546.
- . (86). ROSE W.C., BORMAN A., COON & LAMBERT. J. Biol. Chem. 1955, 214, 579.
- . (87). MC GINTY D.A., LEWIS & MARVEL. J. Biol. Chem. 1924, 62, 75.
- . (88). ROSE W.C., LAMBERT & COON. J. Biol. Chem. 211, 815, 1954.
- . (89). MITCHELL H.H. & BLOCK R.J. J. Biol. Chem. 1946, 163, 599.
- . (90). BENDER A.E. J. Soc. Food Agric. 1954, No 7, 305, 318.
- . (91). Rutgers University Bureau of Biological Research. 1950, New-Brunswick.
- . (92). EDWARDS & Coll. J. Nutr. 1946, 32, 597.
- . (93). GUTHNECK B.T. J. Nutr. 1953, 49, 289.
- . (94). MAURON J. Rev. Internat. Vitam. 1956, 27, 85.
- . (95). GRAHAM & Coll. Science 1949, 106, 217.
- . (96). PATTON & Coll. Science 1949, 106, 218.
- . (97). CARPENTER K.J. & ELLINGER J. Bioch. J. 1955, 61, XI.
- . (98). BRUNO D. & CARPENTER K.J. Brit. J. Nutr. 1957, II, 162.
- . (99). BOTHWELL J. J. Nutr. 1952, 47, 375.
- . (100). SINGALL S. J. of Biol. Chem. 1953, 200, 967.
- . (101). GILLESPIE M. Biochim. J. 1945, 39, 203.
- . (102). FRED D. Arch. Path. 1952, 33, 155.
- . (103). FRITZ J.C. J. Nutr. 1946, 31, 387.
- . (104). VOHRA & KRATZER F.A. Arch. Biochem. Biophys. 1957, 68, 76.
- . (105). SMUTS D.B., MITCHELL & HAMILTON. J. Biol. Chem. 1932, 95, 283.

- . (I06). VOHRA & KRATZER. Science 1956, Vol. 124, 1145.
- . (I07). PAGE, GAUDRY & GUIGRAS. J. Biol. Chem. 1947, Vol. 171, 831.
- . (I08). MERTZ & GOLUBOW. J. Nutr. 1956, Vol. 58, 51.
- . (I09). SMITH & STOHLMAN. Public Health Dep. U.S.P.H.S. 1936; 51, 772.
- . (II0). ATHENS J.W., CARTWRIGHT G.E. & WINTROBE. Proc. of Soc. for Exp. Biol. et Med. 1958, 97, No 4, 909.
- . (III). MAC CLURE F.J. & FOLK J.E. Proc. Soc. for Exp. Biol. et Med. 1953, Vol. 83, 21.
- . (II2). MAC CLURE F.J. & FOLK J.E. J. Nutr. 1955, 55, 589.
- . (II3). MAC CLURE F.J. & FOLK J.E. Science 1955, 122, 557.
- . (II4). BAVETTA L.A. & MAC CLURE J. Nutr. 1957, 63, 107.
- . (II5). MAC CLURE F.J. Proc. of Soc. for Exp. Biol. et Med. Dec. 1957, 96, 631.
- . (II6). BENDITT, HUMPHREYS & COLL. J. Nutr. 1947, 33, 85.
- . (II7). LAVERS M., HALLANGER L. & SCHULTZE. Proc. of Soc. for Exp. Biol. et Med. 1958, 97, 621.
- . (II8). HARRIS H.A. & Coll. Biochem. J. 1943, Vol. 37, 508.
- . (II9). WASSERMAN R.H., COMAR & NOLD. J. Nutr. 1956, Vol. 59, 371.
- . (I20). ROHDENBURG E.L. Proc. of Soc. for Exp. Biol. & Med. 1958, Vol. 98, 835.
- . (I21). ALBANESE A.A. & Coll. N.Y State J. Med. 1955, 55, 3453.
- . (I22). BROCK J.F. & AUTRET M. "Le kwashiorkor en Afrique". Documents FAO, Rome 1952.
- . (I23). PALES L. Sem. Hop. 1952, 28, 706.
- . (I24). COURRIER R. & RAYNAUD R. C.R. Soc. Biol. 1932, 109, 881.
- . (I25). LAFON M. Thèse Paris 1939.
- . (I26). BENDER A.E. Brit. J. Nutr. 1956, 10, 135.

- . (I27). HARTE R.E., TRAVERS J.J. & SARICH P. J. Nutr. 35, 287, 1948.
- . (I28). MALASPINA A.S. & HARRIS R.S. Food Techn. 7 (suppl). 21, 1953.
- . (I29). JACQUOT R. & VIGNERON M. "Le besoin azote" No 2, A.E. Commentry 1958.
- . (I30). ROSENBERG H.R. & BOLDINI Poultry Sc. 1957, 36, 247.
- . (I31). ALBANESE & Coll. Modern Medicine, May 1956, p. II5.
- . (I32). MITCHELL H.H. & SMUTS D.B. J. Biol. Chem. 1923, 95, 263.
- . (I33). ROSENBERG H.R. & ROHDENBURG E.L. Arch. Bioch. Biophys. 1952, 37, 461.
- . (I34). JACQUOT R., TERROINE T., CREVEAUX J., CHARCONNET, F. ADRIAN J. Arch. Sc. Physiol. 1950, 4, II5.
- . (I35). PECORA L.J. & HUNDLEY J.M. J. Nutr. 1951, 44, 101.
- . (I36). HUNDLEY J.M., SANDSTEAD H.R., SAMPSON A.G., WHEDON G.D. Am. J. Clin. Nutr. 1957, 5, 316.
- . (I36 bis). DOLCETTA B. MINERVA Pediatrica, Turin Vol. 9, No 49, 1957, 1543-1544.
- . (I37). GARRIGUES J.C. Marseille Médical, No 2, 1958.
- . (I38). SACKLE H. & SOPHIAN H. Science, 126, 255, Août 1957.
- . (I39). Am. J. of Clin. Path. 28, 258, Sept. 1957.
- . (I40). EDLEBACHER E. Zeitschr. fur Physiol. Chem. 1936, 242, 253.
- . (I41). BODANSKY O. J. of Biol. Chem. 1948, 174, 465.
- . (I42). NASSET E.S. J.A.M.A., 1957, 164, 172.
- . (I43). CAMIEN M.N., SALLE A.J., DUNN M.S., Arch. Bioch? Biophys. 1945, 8, 67.
- . (I44). KAMIN H. & HANDLER P. Am. J. Physiol. 1952, 169, 305.
- . (I45). DENTON M.C. & ELVEHJEM C.A. J. Biol. Chem. 1954, 206.

- . (I46). HARPER H.A. Proc. of Soc. for Exp. Biol. Med.
1949, 72, 184.
- . (I47). BORSOCK & Coll. J. Biol. Chem. 1950, 187, 839.
- . (I48). LEE W.C. & LEWIS H.B. J. Biol. Chem. 1934, 107, 649.
- . (I49). GRAU C.R. J. Biol. Chem. 1947, 170, 661.
- . (I50). TICHEMENOFF N. Biochem. Z. 1914, 59, 326.
- . (I51). SZORENYI E.T. Biochem. Z. 1927, 183, 350.
- . (I52). SHCEMIN & RITTENBERG. J. Biol. Chem. 1944, 153, 401.
- . (I53). NASSET E.S. & TULLY R.H. J. Nutr. 1954, 44, 477.
- . (I54). DU VIGNEAUD & Coll. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 4879
& 4880.
- . (I55). KUNG YING TANG KAO & R. BOUCEK. Proc. Of Soc. for Exp.
Biol. and Med. Vol. 98, No 3, Juillet 1958.
- . (I56). WASSERMAN, COMAR & NOLD. J. of Nutr. 1956, 59, 371.
1957, 62, 362.
- . (I57). AKROYD N.R. "Medical resurvey of Nutrition in Newfoundl.
1948, Canadian M.A.I., 60, 329, 1949.
- . (I58). ELVEHJEM C.A. & HARPER A.E. J.A.M.A. 158, 655, 1955.
- . (I59). ROSE G.A. These, Oxford University, 1956.
- . (I60). ROBSON E.B. & ROSE G.A. Clinical Science 1957, 16, 75.
- . (I61). SURE B. J. Agric. Food Chem. 1957, 5, 373.
- . (I62). ALLISON J.B. "Some aspects of Aminoacid Supplementation"
Rutgers University, 1956, 69.
- . (I63). JACQUOT R. "Les facteurs de l'efficacité alimentaire".
Cours de Nutrition, F.A.O., O.M.S.
Marseille 1952.
- . (I64). TERROINE T. & ADRIAN J. Arch. Sc. Physiol. 1951, 5, 121.
- . (I65). HOLT L.E. "Nutritionnal Requirement in early life".
Pediatrics, 17, 578, 1956.
- . (I66). GREENSTEIN, GULLINO & Coll. Arch. Biochem. Biophys.
1956, 64, 319.

- . (I67). WALSHE J.H. Lancet, 1953, 264, 1075.
- . (I68). WORK. "Symposium on Aminoacid Metabolism" Baltimore
1955, 462.
- . (I69). ABELSON J. Biol. Chem. 1954 206, 335.
- . (I70). WINDSOR J. Biol. Chem. 1951, 192, 595.
- . (I71). CRAIG & Coll. J. Biol. Chem. 1952, 199, 865.
- . (I72). DI MACCO G. & VACIRCA J. "Aminoacidi" 1954, 4 No 5,
suppl.
- . (I73). GOLDBERG L. Journal of Investigative Dermat. Vol. 30,
No 5, Mai 1958.
- . (I74). FLESCH & ESODA. Arch. Dermat. and Syph. 76, 393, 40,
1957.
- . (I75). BURLEW J.S. Carnegie Inst. Washington Publ. No 600,
1953.
- . (I76). ~~COMBS~~ G.F. Science 116, 453, 1952.
- . (I77). HENRY K.M. Carnegie Inst. Washington Publ. No 600, 188.
- . (I78). BENDER A.E. Chemistry and Industry, 1953, 1340.
- . (I79). SCHIELER L. MC CLURE LC. DUNN MS. Food Research, 18,
377, 1953.
- . (I80). KRAUSS R.W. & THOMAS W.H. Plan Physiol. 29, 205, 1954.
- . (I81). HUNDLEY J.M. Science, 124, 3321, 536, 1956.

TABLE DES MATIERES

=====

INTRODUCTION	Page 1
I - HISTORIQUE	3
II - LA LYSINE	15
III - EXPERIMENTATION	57
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	

